

N° D'ORDRE :

66

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Pierre MONNIER

DOCTEUR EN MÉDECINE

CHEF DE TRAVAUX ET CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

DE CHIMIE BIOLOGIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

- 1^{re} THÈSE. — ACTION DE L'INSULINE SUR LES LIPIDES DU FOIE CHEZ
LE CHIEN NORMAL ET CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ.
2^e THÈSE. — PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le Mars 1939 devant la Commission d'examen

MM. J. DURAND
P. MATHIAS
P. CRISTOL
L. HÉDON

Président

Assesseurs

IMPRIMERIE ELIE MAZEL

— L'ARGENTIÈRE (ARDÈCHE) —

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

N° D'ORDRE :

66

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Pierre MONNIER

DOCTEUR EN MÉDECINE

CHEF DE TRAVAUX ET CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

DE CHIMIE BIOLOGIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

1^{re} THÈSE. — ACTION DE L'INSULINE SUR LES LIPIDES DU FOIE CHEZ
LE CHIEN NORMAL ET CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ.

2^e THÈSE. — PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le Mars 1939 devant la Commission d'examen

MM. J. DURAND

P. MATHIAS

P. CRISTOL

L. HÉDON

Président

} *Assesseurs*

IMPRIMERIE ELIE MAZEL

— LARGENTIÈRE (ARDÈCHE) —

1939

FACULTÉ DES SCIENCES

DE

L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

MM.

Doyen..... M. J. SOULA, Professeur de Mathématiques, assesseur.

Doyen honoraire S. DAUTHEVILLE.

Professeurs honoraires.. E. FABRY, O. DUBOSCQ, J. CURIE, F. BEAU-
LARD DE LENAIZAN, E. BATAILLON,
R. JACQUES, J. PAVILLARD, J. CABAN-
NES et E. CHATTON.

Maîtres de Conférences honoraires... F. MOURGUES et L. MAURY.

MM.

<i>Professeurs.</i>	{	G. REBOUL.....	Physique.
		E. TURRIERE.....	Mécanique rationnelle
		P. HUMBERT.....	Mathématiques pures.
		L. GAY	Chimie.
		E. CARRIERE	Chimie
		J. DURAND	Chimie.
		L. EMBERGER.....	Botanique.
		Ch. BOUHET.....	Minéralogie.
		P. MATHIAS.....	Zoologie et Biologie générale
		M. THORAL,	Géologie.

MM.

Maîtres de Conférences { F. VASILESCO..... Mathématiques
O. TUZET (M^{lle})..... Zoologie.
P. CHATELAIN..... Minéralogie

MM.

Secrétaire..... A. BABY.

Secrétaire honoraire..... L. DUBOIS.

Membres du Jury :

M. J. DURAND	}	Président.
P. MATHIAS		Assesseurs
P. CRISTOL		
L. HÉDON		

ACTION DE L'INSULINE
SUR LES
LIPIDES DU FOIE CHEZ LE CHIEN NORMAL
ET CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ

PAR

Pierre MONNIER

Docteur en Médecine

Chef des travaux et chargé des fonctions d'agrégé

de Chimie Biologique

à la Faculté de Médecine de Montpellier

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

A LA MÉMOIRE DE

MONSIEUR LE DOYEN GODECHOT

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CRISTOL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DURAND

A MONSIEUR LE DOYEN P. MATHIAS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. HÉDON

INTRODUCTION

Les transformations chimiques acheminant l'aliment digéré vers une voie anabolique ou catabolique ne se déroulent pas indépendamment dans un organisme, elles sont soumises à de nombreux facteurs qui constituent un véritable « mécanisme régulateur ». La participation des glandes endocrines à la régulation des différents métabolismes (glucidique, lipidique, protidique) est prouvée par de nombreux travaux expérimentaux ou par des constatations cliniques.

Les données sur la régulation hormonale du métabolisme des lipides sont extrêmement précaires, et cela peut s'expliquer en partie par ce fait que nous connaissons encore très mal la mobilisation et la dégradation des graisses dans l'organisme.

Quelles sont les voies de transport des acides gras et quels sont les véhicules employés ?, les graisses rencontrent-elles des organes pouvant les accumuler et constituant ainsi des relais ? Comment se font les étapes initiales de la dégradation des acides gras, et quels sont les produits intermédiaires et les réactions terminales ? voilà autant de questions qui attendent des solutions définitives ou même provisoirement acceptables sans sérieuses objections.

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier l'action de l'insuline sur les lipides hépatiques du chien et sur leurs constituants.

La question ainsi posée paraît être simple puisqu'il s'agit du rôle d'une *seule* hormone sur les graisses d'un *seul* organe, mais il n'en est rien et cela pour plusieurs raisons.

Le foie par sa situation anatomique et par ses multiples fonctions internes peut intervenir non seulement comme organe de dépôt et accumuler des lipides mais aussi les transformer et les incorporer dans de nouvelles molécules pour faciliter leur transport et leur utilisation, l'un de ces phénomènes masquant l'autre.

L'insuline est normalement sécrétée par le pancréas en quantité adéquate aux besoins de l'organisme. Si on en injecte à des animaux normaux, cet excès peut déclencher certaines perturbations humorales qui entraîneront la mise en jeu d'autres sécrétions glandulaires antagonistes (adrénaline, thyroxine etc...)

Les hormones ainsi sécrétées risquent d'agir elles aussi sur le métabolisme des lipides, ce qui peut faire attribuer certaines variations du taux des lipides hépatiques à l'action directe de l'insuline lorsqu'il ne s'agit que d'une action secondaire.

Pour essayer de faire une œuvre utile et d'apporter une faible contribution à l'étude de l'action de l'insuline sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants, j'ai vérifié les techniques de dosages utilisées, repris certaines expériences faites par d'autres auteurs et j'en ai réalisé de nouvelles.

..

Avant de donner les résultats de mes recherches qu'il me soit permis d'exprimer ma vive gratitude aux maîtres qui m'ont facilité l'élaboration et la rédaction de ce travail.

J'adresse mes respectueux remerciements à Monsieur le Professeur DURAND qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. J'ai présent à la mémoire le souvenir de son enseignement clair, attrayant et qui m'a été toujours très profitable.

J'exprime ma vive gratitude à Monsieur le Doyen MATHIAS pour les judicieux conseils et les critiques très utiles dont il a bien voulu me faire part.

Monsieur le Professeur Louis HÉDON m'a fait bénéficier de sa haute compétence, j'ai trouvé auprès de lui une activité

scientifique infatigable, et un esprit passionné de recherches ; en maintes circonstances il m'a témoigné toute sa sympathie. Qu'il soit assuré de mon profond attachement.

J'ai le plaisir et l'honneur de collaborer étroitement depuis douze ans avec mon Maître Monsieur le Professeur P. CRISTOL ; il me prodigue chaque jour ses dons incomparables d'éducateur ; son influence sur mon esprit a été prépondérante. Mon plus vif désir est de mériter par mes efforts et mon affectueux dévouement la confiance qu'il me témoigne et qui est pour moi un précieux encouragement.

J'unis dans un même sentiment amical les docteurs A. LOURATIÈRES et P. LAZERGES qui m'ont facilité l'élaboration de ce travail.

Je m'incline avec émotion devant la mémoire de Monsieur le Doyen GODECHOT qui devait aujourd'hui présider mon Jury de thèse. J'ai trouvé auprès de ce grand savant des témoignages de sympathie dont je garderai toujours le souvenir profondément reconnaissant.

ANALYSE des TRAVAUX ANTÉRIEURS

Les modifications profondes du métabolisme des lipides dans le diabète expérimental sont connues depuis longtemps.

A côté des altérations sanguines ce sont surtout les modifications hépatiques qui ont attiré l'attention des expérimentateurs. VON MERING et O. MINKOWSKI (55 bis) en 1890 montrent que la teneur en substances grasses de la glande hépatique du chien augmente après ablation du pancréas. La valeur de cette augmentation qui peut atteindre jusqu'à sept à huit fois la concentration moyenne du foie des chiens normaux, varie cependant très largement. En 1904 LOMBROSO (47) examinant les organes de six animaux ayant survécu de quatorze à trente-six jours après l'extirpation du pancréas observe dans différents organes et spécialement dans le foie d'importantes infiltrations graisseuses : il s'agissait vraiment d'infiltrations car, même lorsque la quantité de lipides occupait complètement une grande partie des cellules hépatiques, le noyau de celles-ci ne présentait aucun indice de dégénérescence graisseuse. LOMBROSO et MIRABILE (49) montrent en 1923 que l'âge de l'animal est le facteur prépondérant qui détermine l'intensité de la surcharge graisseuse du foie des chiens dépancréatés. La même année, à la suite d'expériences ayant porté sur cinq chiens dépancréatés, ARTOM (2) conclut : « Après ablation du pancréas, dans le foie de chiens jeunes la teneur en acides gras totaux augmente énormément mais à un degré variable. Cette augmentation porte exclusivement sur les acides gras non phosphatidiques, les autres fractions lipéïques présentent au contraire des varia-

tions à peine sensibles. Seule la teneur moyenne en cholestérine est plus nettement augmentée ; mais cette augmentation est encore très petite par rapport à celle des acides gras non phosphatidiques et d'ailleurs la teneur en cholestérine du foie des chiens dépancréatés ne dépasse point les chiffres maximum que l'on retrouve dans le foie des chiens normaux ».

FISCHER et MAC LEOD ont également observé des foies gras chez des chiens complètement dépancréatés.

Mais la cause de ce trouble est diversement interprétée par les auteurs. Une controverse s'est engagée sur la nature de l'agent pancréatique dont l'intervention prévient ou supprime l'infiltration lipidique du foie.

Action de la sécrétion pancréatique externe. — On essaya d'abord de rapporter cette lésion hépatique à l'imperfection de la digestion provenant de la suppression du suc pancréatique. P. MAURIAC et E. AUBERTIN ont décrit en 1929 l'histoire d'un chien dépancréaté maintenu en vie pendant quinze mois par l'insuline, et chez lequel fut découverte à l'autopsie une dégénérescence graisseuse complète du foie ; ces auteurs pensèrent à un trouble lié à la carence de la sécrétion pancréatique exocrine. CASTAGNOU effectua la résection des canaux pancréatiques chez un chien de vingt kilos ; cette opération fut suivie très rapidement des signes consécutifs à la suppression de la sécrétion externe du pancréas : selles abondantes, fétides, pâteuses et un amaigrissement important. Trois mois après il sacrifia l'animal qui présenta un énorme foie gras pesant 880 g. A la suite de cette observation l'auteur conclut : « Après la ligature des canaux pancréatiques, il peut survenir une dégénérescence graisseuse du foie. Il semble difficile de ne pas lier cette hépatite au manque de sécrétion pancréatique externe, puisque dans ce cas le pancréas endocrine était conservé et que la glycémie à jeun, et l'analyse des urines ne révélèrent aucun trouble de la glyco-régulation ».

BERG et ZUCKER firent en 1931 des constatations analo-

gues : ils obtinrent des foies gras après dérivation externe du suc pancréatique par le procédé de PEYTON ROUS.

Mais tout un ensemble de récentes recherches essayent de montrer que les enzymes de la sécrétion externe du pancréas ne sont pas les éléments responsables de ces modifications hépatiques.

LÆWY en 1935 (46) a repris les expériences de BÈRG et ZUCKER en dérivant le suc pancréatique en dehors de l'intestin :

1° par drainage à l'extérieur.

2° par anastomose du canal pancréatique et de l'urètre droit. Les effets sur le foie ont été différents ; après drainage pancréatique externe, le foie est volumineux et présente une grosse surcharge lipidique ; au contraire après anastomose pancréatrico-urétérale le foie n'a pas augmenté de volume et il n'y a pas de dégénérescence graisseuse. Il ne semble donc pas que l'absence de suc pancréatique dans l'intestin soit responsable de cette modification du tissu hépatique. Quelques mois plus tard VAN PROHASKA, J. DRASGTEDT et HARMS (63) confirment les conclusions de LÆWY en montrant que l'accumulation de lipides dans le foie, ne se produit pas chez les chiens porteurs de fistules pancréatiques totales ni après ligature de tous les canaux pancréatiques et dégénérescence du parenchyme pancréatique. A l'appui de ces dernières recherches, il convient de rappeler que dès 1904 LOMBROSO (47) à la suite de l'examen histologique de l'épithélium des villosités intestinales d'un chien et après le dosage des lipides dans ses selles, avait conclu que l'absorption des lipides était possible après ablation du pancréas. Enfin la contre épreuve, c'est-à-dire l'administration quotidienne de suc pancréatique aux animaux dépancréatés en quantité correspondante à celle normalement sécrétée, n'a pas influencé le degré de la surcharge graisseuse du foie ainsi que la rapidité de son apparition après pancréatectomie, en dépit d'une amélioration évidente de la digestion et de l'assimilation des aliments.

Action de la sécrétion pancréatique interne. — On chercha aussi à expliquer les causes des foies gras non plus par défaut de l'absorption des lipides due à la carence de la sécrétion pancréatique externe, mais à une action interne exercée par cet organe et nécessaire pour l'échange normal des lipides.

Dès 1903, avant la découverte de l'insuline, LOMBROSO (47) pense que le pancréas intervient par l'intermédiaire d'une fonction interne dans le métabolisme des lipides, comme il le fait pour le métabolisme des glucides et peut-être même d'une façon plus intense. Pour vérifier cette hypothèse, LOMBROSO (48) et ses collaborateurs ont effectué toute une série de recherches sur le comportement des lipides dans le foie perfusé, ou soumis à l'autolyse aseptique ; cet organe était prélevé chez des animaux sains ou dépancrétés. Les conditions dans lesquelles l'autolyse aseptique est pratiquée sont les suivantes : les auteurs tuent les chiens par hémorragie, les organes sont prélevés et broyés, une portion est immédiatement chauffée à cent degrés pour arrêter toute fermentation, une autre portion est conservée à trente-huit degrés pendant dix-huit heures dans une solution saline contenant un pour cent de fluorure de sodium qui évite ainsi toute putréfaction. Le dosage s'effectue sur deux portions ainsi traitées et la comparaison des résultats obtenus permet d'établir le degré de la lipodiérèse.

Etudes basées sur la perfusion du foie : La consommation des graisses par le foie ne se fait pas toujours de la même façon selon que cet organe est extrait d'un animal à jeun ou d'un animal pendant la période digestive : dans le premier cas il ne montre qu'une aptitude très faible ou nulle à détruire les lipides, tandis que dans le second cas il les détruit dans une mesure considérable. En enlevant le pancréas à un chien et en expérimentant avec le foie de l'animal tué non seulement durant le jeûne mais aussi pendant la période digestive, LOMBROSO ne remarque à la fin de la circulation artificielle aucune diminution des lipides : le foie du chien dépancrété

tué en pleine digestion se comporte donc comme le foie d'un animal normal à jeun. En administrant à un animal à jeun une solution d'acide chlorhydrique à 0,5 à 1,00 pour cent soit par la bouche soit par introduction directe dans le duodénum le foie perfusé se trouve capable de détruire les lipides en quantité égale et même supérieure à celle des foies extraits d'un animal pendant la période digestive ; si l'on opère de la même façon sur un animal dépancréaté et à jeun la glande hépatique ne montre qu'une aptitude faible ou nulle à détruire les lipides, elle se comporte donc comme celle d'un animal dépancréaté auquel on n'a pas administré de l'acide chlorhydrique.

A la suite de ces constatations LOMBROSO écrit : « Tout porte donc à croire que réellement le pancréas exerce une fonction fondamentale dans le métabolisme des graisses et ces expériences confirment donc la conception que je soutiens déjà depuis plusieurs années et basée sur des expériences exécutées avec une disposition expérimentale complètement différente, conception suivant laquelle le pancréas exerce une fonction interne nécessaire pour l'explication de l'échange normal des graisses. »

Etudes basées sur l'autolyse aseptique du foie : Après la découverte de l'insuline LOMBROSO étudie l'action de cette hormone et de perfusats de pancréas sur la lipodière du foie en autolyse aseptique, cet organe provenant de chiens normaux ou dépancréatés.

Il démontre auparavant que dans le foie d'animaux dépancréatés et soumis à l'autolyse aseptique il ne se produit pas une diminution des acides gras supérieurs comme cela a lieu au contraire sur des foies prélevés sur des chiens normaux.

Si aux animaux dépancréatés, on injecte de l'insuline Roche ou des perfusats de pancréas et qu'on les sacrifie deux à quatre heures après cette injection, le foie immédiatement prélevé et soumis à l'autolyse aseptique montre au bout de dix

huit heures une diminution notable des acides gras supérieurs, cette lipodiérèse peut atteindre jusqu'à 20 pour cent.

LOMBROSO et ses collaborateurs font jouer un rôle à la privation de la sécrétion interne du pancréas dans le mécanisme de la production des foies gras, mais leurs conclusions étant basées sur des expériences de perfusions ou d'autolyse aseptique de foie, ne peuvent constituer une preuve formelle de l'action de l'insuline sur le métabolisme des lipides.

Les expériences suivantes étudient les effets de l'insuline :

1°) sur les lipides hépatiques des animaux normaux,

2°) sur les foies gras consécutifs à l'injection de lipides et de matières glucidiques ou à l'injection de substances toxiques (phosphore, phloridzine et hydrazine)

3°) sur les modifications des lipides hépatiques des animaux dépancréatés.

I. — *Effets de l'Insuline sur les lipides hépatiques des animaux normaux :*

L'insuline injectée pendant une longue période diminue les lipides hépatiques totaux du lapin ; pendant une période très courte elle entraîne un changement du rapport phospholipides glycérides THEIS (69). Au contraire pour ABRAMI, M^{me} BERTRAND FONTAINE, R. WALlich, DIDIER HESSE et M^{me} LAURENT (21) l'injection intra-musculaire d'insuline à des doses variant de 4 à 20 unités par kilogramme de poids d'animal détermine dans la très grande majorité des cas une augmentation des lipides hépatiques pouvant atteindre 15 pour cent.

II. — *Effets de l'Insuline sur les foies gras consécutifs à l'injection de lipides et de matières glucidiques.*

A. Low et KROMA (52) remarquent qu'un repas riche en lipides augmente progressivement la « stéatose du foie » et la lipémie. Si on administre aux animaux, en même temps que des lipides de l'insuline on constate que cette stéatose ne se produit pas. Les auteurs admettent que dans ces conditions les

lipides au lieu d'être dirigés vers le foie se trouvent emmagasinés dans des *dépôts* que l'insuline aurait pour fonction de créer.

L'insuline d'après S. HORTA (36) n'a aucune action sur les modifications hépatiques créées par l'ingestion de toxiques (chloroforme, phosphore et phénylhydrazine).

III. — *Effets de l'Insuline sur les modifications des lipides hépatiques des animaux dépancréatés*

Si tous les auteurs sont d'accord pour conclure que l'ablation du pancréas entraîne la plupart du temps une surcharge graisseuse du foie, il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit de préciser le rôle de l'insuline sur ces modifications hépatiques.

E. HÉDON (26) trouva à l'autopsie d'un chien dépancréaté maintenu en vie pendant 57 mois grâce à des injections d'insuline un foie ayant un aspect macroscopique normal et ne présentant pas à l'examen microscopique de trace d'infiltration graisseuse.

V. VENDEG (71) fait absorber à des chiens une solution de saccharose à 40 pour cent et injecte en même temps de l'insuline « Richter » ; il observe que sous l'action de l'insuline il se produit dans le foie une transformation du saccharose en glycogène et ensuite en lipides. Il existe d'après cet auteur une étroite relation entre ces deux constituants (glycogène et lipides). Si sous l'action de l'insuline il se produit une diminution du glycogène de 0,25 pour cent, on note une hausse proportionnelle des lipides correspondant à 1 pour cent. Le foie serait incapable d'accumuler en même temps des glucides et des lipides. Dans des cas exceptionnels lorsque la quantité de lipides est grande, l'injection d'hormone pancréatique peut provoquer une diminution de ces substances ainsi qu'une baisse du glycogène.

L'insuline règle par conséquent, non seulement le rapport entre les lipides et le glycogène mais aussi la quantité des lipides dans le foie.

Toutefois KAPLAN et CHAIKOFF (38) nient l'existence d'un antagonisme lipides-glycogène dans le foie car des analyses nombreuses leur montrent que de grandes quantités de lipides n'empêchent nullement les cellules hépatiques de mettre en réserve « les stocks habituels de glycogène ».

Les mêmes auteurs ont montré que chez l'animal dépancréaté le traitement insulinique permet la survie et régularise le catabolisme des glucides mais ne s'oppose pas à l'infiltration lipidique du foie. Cette infiltration est très lente mais le taux des lipides peut atteindre jusqu'à 3,5 fois la valeur normale ; une fois faite elle ne disparaît spontanément qu'avec une grande lenteur puisque sa persistance a été constatée trois ans après la pancréatectomie. Elle n'affecte pas d'une manière uniforme tout le tissu hépatique, certains lobes ou même certaines portions d'un même lobe peuvent être beaucoup plus riches en lipides que d'autres.

En résumé les résultats obtenus par des méthodes en apparence identiques ne sont pas concordants : si certains auteurs pensent que la cause des foies gras après ablation du pancréas est due à la suppression soit de la sécrétion externe soit de la sécrétion interne de cette glande, d'autres auteurs au contraire montrent que l'augmentation des lipides totaux hépatiques n'est pas influencée ni par l'injection de suc pancréatique ni par l'injection d'insuline.

Pour certains expérimentateurs c'est la choline contenue dans le pancréas qui est efficace dans la prévention ou le traitement du foie gras ; pour d'autres il y a intervention d'une hormone pancréatique spécifique du métabolisme des lipides contrôlant à la fois le transport et l'utilisation de ces substances.

Action de la choline.— On ne pensa pas immédiatement à cet alcool aminé, les auteurs étudièrent d'abord l'action de la lécithine (phosphoaminolipide dont la base azotée est la choline, hydrate de triméthyl-éthanol-ammonium).

Dès 1928 CRUTO (19) s'aperçoit que le foie des cobayes inanitiés mais recevant des injections de lécithine renferme moitié moins de lipides que celui des animaux tenus au jeûne absolu. Il en conclut que le processus catabolique des lipides se trouve considérablement accéléré par la lécithine injectée.

Par contre chez les cobayes normalement alimentés, recevant ou non de la lécithine, on ne constate pas de différence dans la teneur en acides gras du foie, et pour CRUTO (loc. cit.) d'après ces constatations ce phosphoaminolipide accélère les processus anaboliques dans la même mesure que les processus cataboliques.

HERSHEY (31) et ses collaborateurs (1931) après avoir montré que l'ingestion de pancréas évite l'accumulation de lipides dans le foie attribuent cet effet à la lécithine, car si on substitue dans la ration alimentaire la lécithine au tissu pancréatique on obtient les mêmes résultats.

La lécithine étant une substance complexe contenant à côté de deux acides gras (saturés et non saturés) de l'acide glycéro-phosphorique et de la choline, C.H. BEST et M. F. HUNSTMAN (4) étudièrent les divers constituants de ce phosphoaminolipide sur les dépôts de lipides dans le foie de rats blancs normaux : Le facteur actif de la lécithine n'est ni l'acide gras non saturé (oléate de soude) ni le glycérophosphate. La choline au contraire administrée par voie buccale inhibe considérablement le dépôt des lipides dans le foie.

Cette constatation fut le point de départ d'une série de recherches que nous allons essayer de résumer en conservant l'ordre chronologique des faits puisqu'il s'agit du même auteur.

BEST et HUNSTMAN (loc. cit.) nourrissent des rats blancs avec une alimentation constituée par des graisses d'origines

1) (MAC LEOD pour expliquer l'apparition des foies gras chez les animaux dépancréatés pensait à la possibilité d'action d'une lipase pancréatique, mais s'intéressant surtout au métabolisme des hydrates de carbone, il chargea HERSHEY de déterminer le constituant du pancréas responsable de cet effet).

diverses et de la graisse de bœuf, Ils arrivent ainsi à avoir des foies gras au bout de trois semaines ; si, à ce moment, on ajoute de la choline à l'alimentation il apparaît une diminution rapide de la quantité des lipides hépatiques, et si, ensuite, on supprime la choline on observe une nouvelle augmentation.

Des résultats semblables sont obtenus et si l'on donne aux rats non plus la nourriture précédente mais du cholestérol. L'administration d'une dose quotidienne relativement faible de cholestérol produit une accumulation de lipides dans le foie ; si l'on ajoute de la choline à l'alimentation on provoque une chute très marquée des glycérides et des esters du cholestérol du tissu hépatique [CH. BEST et J. H. RIDOUT (5)]. Après avoir expérimenté l'action de la choline sur les rats possédant un foie gras, BEST, FERGUSON et HERSHEY (6) préviennent chez les chiens dépancréatés, l'accumulation des lipides dans le foie par addition de choline à l'alimentation. Ils montrent d'autre part que l'action de cette substance est liée à la quantité de protéines contenues dans le régime ; plus celui-ci est riche en protéines moins il s'accumule de lipides dans la glande hépatique. L'action favorable des protéines est due d'après ces auteurs à la formation de choline à partir de certains acides aminés contenus dans la molécule protéique.

L'action de la choline paraissant démontrée, on essaye de trouver un lien entre sa constitution et son action. CHANNON, PLATT et SMITH (14) constatent qu'un changement moléculaire médiocre peut supprimer toute action et que d'autre part l'homocholine (1) substance synthétique, peut être plus efficace que le composé naturel. Mais comment agit la choline ?

CHANNON, LOACH et SMITH envisagèrent à partir de la choline une synthèse de la lécithine indispensable pour transporter les lipides hors du foie et les détruire, mais ils remarquent que l'administration de triéthylcholine, n'entraîne pas la formation correspondante de lécithine.

(1) Il s'agit de la γ homocholine $\text{OHCH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{OH}$.

VAN PROHASKA, DRAGSTEDT et HARMS (63) et MAC KAY (39) font remarquer que la dose minimum efficace de choline est beaucoup plus élevée que celle introduite par les quantités actives de pancréas ; d'autre part l'administration de cerveau, tissu beaucoup plus riche en lécithine et en choline que le pancréas est sans action ; son rôle est d'ailleurs supprimé par l'administration simultanée d'atropine et partiellement par celle d'adrénaline (CEDRANGOLO et CONTE-MAROTTA) (10).

Malgré la somme importante de travaux effectués pendant ces dernières années et que nous venons de résumer, il semble que le problème du mode d'intervention de la choline dans le métabolisme lipidique reste entier.

Action d'une hormone pancréatique spécifique du métabolisme des lipides :

Ce sont surtout DRAGSTEDT, PROHASKA et HARMS (20) qui ont montré (1936) que c'est à une substance spécifique du pancréas qu'est dû l'effet favorable de l'ingestion de la glande fraîche et crue sur l'infiltration et la dégénérescence graisseuse du foie chez le chien dépancréaté traité par l'insuline.

Cette hormone appelée par ces auteurs « hormone lipocaique » se retrouve dans les extraits hydro-alcooliques du pancréas. D'après les propriétés de ce composé SANTENOISE et VIDACOVITCH (65) pensent qu'il s'agit de la vagotonine, hormone pancréatique isolée par l'un d'eux et présentant des caractères chimiques et physiques définis et constants. SANTENOISE pense avoir démontré par une série de recherches poursuivies avec C. FRANCK et R. GRANDPIERRE que des animaux complètement dépancréatés et traités à la fois par l'insuline et la vagotonine, sans adjonction au régime de pancréas ou de poudre de pancréas peuvent conserver un état général parfait, à l'encontre des animaux recevant de l'insuline seule, exemple de vagotonine.

La vagotonine est active non seulement en injections sous-cutanées mais administrée per os. SANTENOISE (loc. cit.)

conclut : « Ces faits nous permettent de penser que les troubles anatomiques graves du parenchyme hépatique observés après pancréatectomie sont dus au déficit de la vagotonine, dont l'individualité chimique et fonctionnelle ne saurait plus à l'heure actuelle être contestée ».

Tels sont brièvement analysés les travaux consacrés à l'étude de la cause de l'infiltration lipidique du foie à la suite de l'ablation totale du pancréas.

Les auteurs ont successivement invoqué pour expliquer le trouble du métabolisme des lipides, la sécrétion externe, la sécrétion interne du pancréas, et enfin le rôle possible d'une substance contenue dans celui-ci (choline, vagotonine). Si, à la suite de toutes ces recherches aucune conclusion nette ne paraît ressortir, il semble néanmoins qu'actuellement les chercheurs aient orienté leurs travaux vers le rôle possible d'un constituant pancréatique et relégué à un second plan l'action de l'insuline.

Sur les indications de MM. les Professeurs P. CRISTOL et L. HÉDON nous avons entrepris l'étude de l'action de l'insuline sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants, chez des chiens normaux et dépancréatés, dans des conditions expérimentales nettement déterminées.

Ce travail comprend quatre parties :

Le *chapitre I* est consacré à l'étude de la méthode de prélèvement employée et aux techniques de dosage utilisées.

Dans le *chapitre II* je détermine d'abord le taux des lipides hépatiques et de leurs constituants chez les chiens normaux ; ensuite j'étudie l'action de l'insuline sur ces constituants de la façon suivante :

A) L'insuline étant injectée à fortes doses à des chiens à jeun depuis 24 heures et anesthésiés à l'aide de numal et de morphine pendant toute la durée de l'expérience.

B) L'hormone pancréatique étant administrée à petites doses répétées à des chiens maintenus au jeûne depuis sept jours et anesthésiés à l'éther,

J'indique dans le *chapitre III* : les modifications du **taux** des lipides hépatiques et de leurs constituants sur les chiens totalement dépancréatés et sans injection d'insuline cinq jours environ avant le début de l'expérience.

L'action de l'hormone pancréatique sur ces constituants est ensuite étudiée :

1°) Sur des chiens dépancréatés anesthésiés pendant toute la durée de l'expérience à l'aide de morphine et de numal, n'ayant pas reçu depuis cinq jours d'injections d'insuline.

2) Sur des chiens dépancréatés anesthésiés à l'éther et restant éveillés dans l'intervalle des prélèvements.

Dans deux expériences j'essaye de voir les modifications des lipides hépatiques et de leurs constituants d'abord sous l'action de l'ingestion et de l'injection de glucose administré seul, ensuite donné en même temps que l'insuline.

La dernière expérience recherche sur le même animal l'effet de la dépancréatation, et l'action de l'insuline sur les constituants lipidiques du foie.

Dans le *chapitre IV* après avoir rappelé l'ensemble des travaux effectués pour essayer de démontrer la transformation des lipides en glucides, je souligne les nouveaux arguments que j'apporte en faveur de la glycogénèse à partir des lipides.

CHAPITRE I

DOSAGE DES LIPIDES ET DE LEURS CONSTITUANTS

Prélèvements. Techniques utilisées

Pour espérer saisir « in vivo » les modifications des lipides hépatiques sous l'action de l'insuline, trois conditions doivent être réalisées :

1°) Prélever fréquemment de petits fragments de foie sans hémorragie, et sans entraîner de mutilations trop importantes de l'organe qui peuvent provoquer, avec une diminution de la masse, des troubles circulatoires.

2°) Trouver un anesthésique qui ne modifie pratiquement pas la composition de la glande hépatique.

3°) Choisir des techniques de dosage permettant de suivre avec le maximum d'approximation sur de minimes portions de la glande l'évolution des lipides et de leurs constituants au cours des diverses expériences réalisées.

Dans ce chapitre nous indiquerons d'abord la méthode de prélèvement employée, ensuite l'effet de l'anesthésique utilisé et nous étudierons enfin les techniques de dosages et leur degré de précision. [P. CRISTOL, L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES, et P. MONNIER (15)].

I. — Prélèvements

Nous pratiquons les prélèvements à l'aide du bistouri électrique. Le chien étant anesthésié à l'éther ou au numal, nous ouvrons la cavité abdominale par une incision médiane ; nous attirons dans le champ opératoire un lobe du foie (lobe moyen ou lobe carré) et nous excisons avec une anse d'acier ou de platine des languettes de foie de deux à trois centimètres de long pesant chacune environ 500 milligrammes. Grâce à un réglage correct de l'intensité et de la fréquence du courant l'hémostase est presque obtenue d'emblée.

Les fragments de foie ainsi détachés se présentent avec une face indemne et une face convexe recouverte de tissu nécrosé. Après avoir été pesés (poids approximatif de 1 à 2 g.) ils sont immédiatement fixés dans dix centimètres cubes d'alcool à 95° bouillant.

II. — Influence de l'anesthésie seule sur la teneur du foie en lipides totaux et en leurs constituants

A. Animaux anesthésiés à l'aide de morphine et de numal :
Pour étudier l'effet de l'anesthésie seule à l'aide de morphine et de numal (1) sur les lipides hépatiques et leurs constituants quatre chiens furent utilisés.

Plan de l'expérience : On fait une injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine (1/3 de cm³ par kg. de poids d'une solution à 1 g. pour 100) ; une heure après on injecte du numal par voie intraveineuse (0,3 cm³ par kilogramme de poids). L'anesthésie étant immédiatement obtenue un premier prélèvement de foie est effectué et on suture la plaie abdominale, ensuite on réchauffe l'animal et le second prélèvement de foie est pratiqué cinq à six heures après.

(1) Numal « Roche », solution injectable dosée à 0,10 g. d'allylisopropylmalonylurée par cm³.

Nos résultats sont exprimés dans le tableau n° 1.

Les poids frais, sec et sec dégraissé sont exprimés en grammes.

TABLEAU N° I

Chien N° — Prélèvements	1		2		3		4	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Poids frais... ..	0,796	0,817	0,743	2,249	1,1765	,3345	1,0927	1,1275
Poids sec... ..	0,194	0,209	0,217	0,642	0,307	0,3108	0,3027	0,2965
Poids sec dégraissé... ..	0,151	0,158	0,161	0,493	0,2457	0,2478	0,2927	0,2195
Teneur en eau p. 100 de poids frais	75,64	74,41	0,8	71,4	74,27	76,71	72,3	73,7
Teneur en eau p. 100 de poids sec dégr.	80,44	80,66	78,3	78,1	79,11	81,43	78,97	80,5
Lipides totaux p. 100 de poids frais	4,53	5,61	6,59	6,07	4,41	4,21	6,10	6,22
— p. 100 de poids sec.	18,59	21,91	23,97	21,26	17,47	18,07	22,02	23,65
Indice d'iode... ..	141	136	76,7	72	69	64	89	85
Phosph. lipidique p. 100 de poids frais	0,161	0,58	0,171	0,167	0,144	0,134	0,158	0,149
— p. 100 de poids sec.	0,660	0,641	0,586	0,585	0,570	0,575	0,570	0,566
Azote lipidique p. 100 de poids frais	0,087	0,086	0,077	0,080	0,071	0,069	0,076	0,072
— p. 100 de poids sec	0,357	0,336	0,264	0,280	0,285	0,296	0,274	0,273
Azote hydrosol. p. 100 de poids frais	0,037	0,032	0,031	0,032	0,029	0,030	0,031	0,029
— p. 100 de poids sec.	0,152	0,25	0,106	0,112	0,114	0,128	0,111	0,110
Azote extractif p. 100 de poids frais	0,124	0,118	0,108	0,112	0,100	0,099	0,107	0,101
— p. 100 de poids sec	0,509	0,461	0,370	0,392	0,399	0,424	0,385	0,383
Cholestérol p. 100 de poids frais...	0,314	0,342	0,301	0,308	0,304	0,300	0,311	0,321
— p. 100 de poids sec ...	1,289	1,336	1,032	1,079	1,188	1,287	1,122	1,225

Les quatre cas que nous avons étudiés montrent que l'anesthésie (morphine, numal) ne modifie pas le taux des lipides hépatiques et de leurs constituants. Les écarts observés diffèrent peu de ceux trouvés lors de l'étude de la précision et de la justification des techniques employées. Dans l'observation n° 1, les lipides totaux ont subi une augmentation mais nous tenons à faire quelques réserves sur cette expérience car l'animal utilisé était une vieille chienne pesant 12,500 kg. et atteinte de gale.

Les résultats obtenus se rapprochent de ceux de DIDIER HESSE (21) qui a vu que si le chloralose est susceptible à lui seul de provoquer une notable augmentation des lipides du foie (+ 12 pour cent et + 15,2 pour cent) le numal ne produit que des variations insignifiantes du taux des lipides (+ 1,8 pour cent et + 0,3 pour cent).

Cet anesthésique pourra donc être utilisé pour étudier les modifications lipidiques du foie à la suite d'injection d'insuline.

B — Animaux anesthésiés à l'éther : Dans certaines expériences pour étudier l'action de l'insuline à petites doses répétées, et l'effet de la dépancréatation totale sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants, nous avons anesthésié les animaux à l'éther. Le chien n° 15 au jeûne depuis trente-six heures a été anesthésié à trois reprises à l'éther et des prélèvements hépatiques ont été effectués chaque fois (le deuxième et le troisième prélèvement ont été faits cinq heures et vingt-quatre heures après le premier).

Les résultats obtenus tableau n° II montrent que les lipides totaux et le phosphore lipidique ont légèrement augmenté, les variations observées sont d'environ 14 pour cent de poids frais entre le premier et le troisième prélèvement de foie.

L'élévation de ces constituants peut provenir de l'anesthésique, mais aussi et surtout de la continuation du jeûne ; nos recherches et les travaux de MAYER établissent qu'à la suite du jeûne il se fait une mobilisation des graisses de réserve et

un enrichissement des lipides hépatiques. Les modifications indiquées ci-dessus n'infirmant pas la valeur de nos résultats et de nos conclusions.

TABLEAU N° II

Prélèvements	1	2	3
<i>Teneur en eau</i>			
p. 100 de poids frais....	72,2	73,4	72,7
p. 100 de poids sec dé- graissé.....	78,6	80,1	79,8
<i>Lipides totaux</i>			
p. 100 de poids frais....	5,59	5,89	6,39
p. 100 de poids sec.....	20,16	22,14	23,44
<i>Indice d'iode.....</i>	80,9	82,2	83,6
<i>Phosphore lipidique</i>			
p. 100 de poids frais....	0,143	0,157	0,175
p. 100 de poids sec.....	0,516	0,590	0,642

Après injection d'insuline les lipides du foie ont diminué de 30 pour cent environ ; dans ce cas l'insuline non seulement arrête l'augmentation due au jeûne ou à l'éther mais provoque une diminution de ces substances. Après ablation totale du pancréas nous avons noté une élévation très importante des graisses du foie de 5,44 g. à 17,33 g. chez le chien n° 58 et de 6,81 g. à 12,13 g. dans le lobe moyen gauche du chien n° 60.

Des variations aussi fortes ne peuvent pas être imputées à l'anesthésique. L'éther pourra donc être utilisé pour suivre l'action de l'insuline et étudier les effets de la dépancréation.

III. --- Technique des dosages

A) Extraction des lipides totaux

L'extraction des lipides totaux se fait dans un micro Kumagawa, 24 heures environ après le prélèvement.

Dans le ballon de l'appareil on met 50 cm³ d'alcool à 95° et dans l'extracteur avant d'introduire la cartouche en cellulose dégraissée on place un tube de verre de 3 mm de diamètre extérieur et de 5 mm. de longueur, cette précaution assure un bon siphonnage car l'on évite ainsi que la cartouche vienne obturer le siphon en adhérant à la partie inférieure de l'extracteur.

L'alcool qui a servi à fixer le prélèvement de foie est filtré sur la cartouche DURIEUX pour micro-analyse (le filtrat est mis de côté). On broie ensuite les fragments de glande hépatique dans un petit mortier en Pyrex et la purée obtenue est introduite dans la cartouche. Le mortier est lavé trois fois avec deux centimètres cubes d'alcool ; les alcools de lavage sont filtrés comme précédemment mais recueillis dans le ballon du Kumagawa qui contient déjà 50 cm³ d'alcool.

Ces opérations étant terminées on commence l'extraction qui se poursuivra pendant huit heures, à une température de 80° au bain de sable électrique. On réunit ensuite dans un ballon à extraction de 150 cm³, l'alcool contenu dans le ballon du Kumagawa, et l'alcool qui a servi à fixer le prélèvement des fragments hépatiques ; puis on évapore à sec sous le vide au bain-marie bouillant. Le résidu de l'évaporation est repris par du benzène anhydre séché sur sodium ; on chauffe pendant dix minutes au bain-marie en munissant le col du ballon d'un réfrigérant à reflux, et trois extractions sont ainsi faites. Les extraits benzéniques réunis dans un tube à centrifugeuse et centrifugés sont rassemblés dans un cristalliseur et évaporés dans une étuve électrique réglée à 50°. On obtient par pesée les lipides totaux qui sont mis quantitativement en solution chloroformique, et conservés à l'abri de la lumière solaire.

Dans le ballon à extraction et dans le tube à centrifugeuse il reste une partie qui est insoluble dans le benzène mais soluble dans l'eau, cette solution aqueuse est réunie, évaporée et le résidu est pesé.

Le tissu dégraissé contenu dans la cartouche est ensuite séché jusqu'à poids constant dans une étuve à 100°, et son poids est alors déterminé.

Cette manière de procéder nous permet de déterminer la teneur en eau pour cent de poids frais et pour cent de poids sec dégraissé.

B) Dosage dans la solution chloroformique des divers constituants des lipides :

1°) *Phosphore lipidique.* — Dans un ballon de Kjeldahl de 30 cm³ environ de capacité on introduit 10 cm³ de solution chloroformique contenant environ 10 mg de lipides totaux et on chasse le solvant par évaporation au bain marie. Au résidu on ajoute 1 cm³ d'acide sulfurique concentré (60° B° pur Poulenc). Le mélange est chauffé d'abord doucement puis fortement sans atteindre la température de décomposition de l'acide sulfurique. Après une dizaine de minutes on laisse refroidir et on introduit dans le matras de l'acide nitrique fumant par petites portions en chauffant chaque fois pour éliminer les vapeurs rutilantes. Le liquide s'éclaircit jusqu'à décoloration complète, ou simple persistance d'une très faible coloration jaune paille. On ajoute alors 6 cm³ d'eau distillée et 2,5 cm³ d'une solution saturée de nitrate d'ammonium, ce mélange est porté au bain marie bouillant pendant un quart d'heure, puis on précipite l'acide phosphorique formé par 6 cm³ d'une solution de molybdate d'ammonium à 5 pour 100 tout en continuant à chauffer pendant un quart d'heure.

Le précipité de phosphomolybdate obtenu est séparé immédiatement de ses eaux mères par filtration sur microfiltre en verre aggloméré (15 a G4). Le précipité ainsi obtenu est lavé

cinq fois avec de l'alcool à 50° par aspiration à la trompe à eau.

On dissout ensuite le précipité dans 3 cm³ d'ammoniaque diluée au quart, on transvase la solution quantitativement dans une fiole d'Erlenmeyer de 250 cm³ et après avoir ajouté 25 cm³ de soude 0,04 N on porte à l'ébullition pendant vingt minutes. Dans le liquide alcalin vérifié exempt d'ammoniaque on ajoute 25 cm³ d'acide sulfurique 0,04 N et après une ébullition de deux à trois minutes, l'excès d'acide est dosé au moyen de la solution de soude 0,04 N. Le nombre de centimètres cubes trouvé multiplié par 0,044 donne en milligrammes la teneur en phosphore de la prise d'essai. Le phosphore ainsi déterminé permet de calculer les phospholipides contenus dans les lipides totaux (coefficient employé : 25).

Cette méthode qui n'est en somme que le micro Neumann appliqué au dosage du phosphore organique, a été étudiée et préconisée par Mme SÖRENSEN, modifiée ensuite par M. MACHEBŒUF (53) et enfin par M. FLATTER (23).

2°) *Azote lipidique* : Une portion identique de solution chloroformique (dix cm³) évaporée de la même manière que pour le dosage du phosphore lipidique permet la détermination de l'azote lipidique par micro-Kjeldhal avec appareil de Parnas et Wagner.

La destruction de la matière organique a été faite par l'acide sulfurique concentré et bouillant en présence de 0,100 g. environ d'un mélange de sélénite de cuivre et de sulfate de potassium agissant comme catalyseur. (1 g. de sélénite de cuivre, 24 g. de sulfate de potassium.)

3°) *Cholestérol* : Ne pouvant être dosé par la méthode pondérale au digitinocide, vu la minime quantité de ce composé dans la prise d'essai, le cholestérol a été estimé colorimétriquement par la méthode de GRIGAUT sur une nouvelle portion de solution chloroformique.

4°) *Détermination de l'Indice d'Iode* : Nous avons utilisé la méthode de ROSENKUND et KUHNEN (64) (microtechnique

de YASUDA) (73) : Une quantité de solution chloroformique correspondant approximativement à cinq milligrammes de lipides totaux est introduite dans une fiole cônique ; celle-ci étant plongée dans de la glace, on ajoute 2 cm³ de dibromopyridine (ce prélèvement doit être effectué à l'aide d'une pipette de précision). La solution de dibromopyridine étant ajoutée, la fiole est retirée de la glace et abandonnée pendant 15 minutes à la température du laboratoire ; on ajoute ensuite 0,5 cm³ d'une solution d'iodure de potassium à 10 pour cent, l'iode libéré est titré au moyen d'une solution de thiosulfate 0,02 N (soit n cm³ la quantité de solution titrée de thiosulfate employée). Un dosage témoin mené parallèlement avec la même quantité de dibromopyridine donne N cm³.

Calcul : L'indice d'iode est donné par la formule :

$$254 \frac{N-n}{p}$$

p == lipides totaux contenus dans la prise d'essai exprimés en milligrammes.

Préparation de la solution de dibromopyridine :

— On prépare les deux solutions suivantes :

A	}	Pyridine purifiée,.....	16 g. (16,5 cm ³)
		Acide acétique glacial	40 cm ³ .
B	}	Acide sulfurique concentré pur.....	20 g. (10,9 cm ³)
		Acide acétique glacial	40 cm ³ .

On mélange les deux solutions en versant la solution B dans la solution A plongée dans de la glace et quand la combinaison est faite on ajoute le mélange :

C	}	Brome.....	16 g. (5 cm ³)
		Acide acétique glacial.....	40 cm ³).

En portant à quatre litres avec de l'acide acétique glacial on a une solution sensiblement 0,05 N que l'on titre au moment de l'emploi.

La détermination de l'indice d'iode doit s'effectuer dès que les lipides totaux ont été mis en solution chloroformique, ou le plus tôt possible sur cette solution conservée à l'abri de la lumière solaire. Avec P. CRISTOL (16) nous avons montré que si l'on expose à la lumière solaire une solution chloroformique de lipides totaux l'indice d'iode diminue graduellement ; au contraire celui-ci reste constant si la solution est gardée dans l'obscurité. Une modification semblable paraît s'observer sur les acides totaux et sur les acides gras phosphatidiques. (Voir tableau N° III)

A la fin de quelques expériences, au moment de la mort de l'animal, nous avons prélevé le foie : cet organe, après avoir été broyé avec une machine à hacher, est conservé dans 2,5 fois son poids d'alcool à 95°. Sur les lipides extraits de cette purée hépatique, à l'aide des techniques déjà décrites, le taux des constituants suivants est déterminé :

- 1° L'Insaponifiable et les acides gras totaux,
- 2° Les phospholipides et les acides gras phosphatidiques,
- 3° Le phosphore lipidique,
- 4° Le cholestérol libre.

Sur l'insaponifiable on dose le cholestérol total, on peut ainsi calculer l'insaponifiable X et le cholestérol estérifié.

Insaponifiable X = Insaponifiable total — cholestérol total.

Cholestérol estérifié = cholestérol total — cholestérol libre.

Sur les acides gras totaux et phosphatidiques l'indice d'iode a été déterminé.

Nous ne décrirons pas toutes les techniques employées mais nous insisterons seulement sur le dosage de l'insaponifiable et sur l'extraction et la purification des phospholipides.

a) *Saponification* : On saponifie un gramme de lipides totaux en le chauffant sous condensateur à reflux pendant deux heures avec 25 cm³ de potasse alcoolique deux fois nor-

TABLEAU III

I. Action de la lumière solaire sur les lipides totaux en solution chloroformique *

1^{re} Expérience

Jours	Indice d'iode	
	Obscurité	Lumière
1 ^{er}	67	67
3 ^e	66,5	52
7 ^e	67	45,5

2^{me} Expérience

1 ^{er}	64,9	64,9
2 ^e	64,6	64,7
4 ^e	67,9	55,9
8 ^e	64,6	48,9
13 ^e	66,4	50,6
23 ^e	67,0	48,3
34 ^e	66,8	32
73 ^e	67	21

* La coloration de la solution exposée à la lumière est nettement moins intense que celle de la solution gardée dans l'obscurité. Cette modification s'observe 24 heures après le début de l'expérience.

II. Action de la lumière solaire sur les acides gras totaux

Jours	Indice d'iode	
	Obscurité	Lumière
1 ^{er}	96,3	96,3
2 ^e	98	96,3
4 ^e	97,1	93,5
8 ^e	97,7	93,5
13 ^e	99,7	94,2
23 ^e	98,9	90,4
34 ^e	96,8	70
73 ^e	96,3	65,1

III. Action de la lumière solaire sur les acides gras phosphatidiques

Jours	Indice d'iode	
	Obscurité	Lumière
1 ^{er}	88,5	88,5
8 ^e	88,1	85,1
11 ^e	87,3	74,3
20 ^e	87,2	58,4

La lumière solaire diminue nettement l'intensité de la coloration de la solution chloroformique des acides gras totaux et des acides gras phosphatidiques.

Des variations semblables ont été décrites par BALLANTYNE (3) qui a étudié l'influence de l'exposition à l'air et à la lumière sur l'indice d'iode de quelques huiles végétales.

male. Dans le ballon où a eu lieu la saponification on introduit.

40 cm³ d'acide chlorhydrique normal

26,2 cm³ d'alcool à 95°.

8,8 cm³ d'eau

Le volume est de 100 cm³ d'alcool à 50° d'une alcalinité voisine de l'alcalinité décijnormale. (Le milieu réalisé est celui préconisé par HONIG et SPITZ pour séparer les acides gras de l'insaponifiable total). Comme l'adjonction brusque d'acide chlorhydrique normal libère parfois des acides gras qui réagiraient difficilement à froid avec la potasse, on chauffe à nouveau le liquide pendant 20 minutes sous condensateur à reflux pour assurer la salification de ces acides gras.

Le liquide ainsi obtenu est refroidi et ensuite introduit quantitativement dans une ampoule à décantation de 500 cm³. Le liquide est traité à 4 reprises par 15 cm³ d'éther de pétrole (P. E = 60°). L'insaponifiable total passe dans ce solvant, et les savons restent dans la phase hydro-alcoolique. L'ensemble de ces extraits est lavé avec 50 cm³ d'eau distillée qui seront réunis à la phase hydro-alcoolique pour éviter toute perte d'acides gras. La solution éthérée contient le cholestérol total et l'insaponifiable X, celui-ci est constitué en partie par des substances volatiles à 100°. Pour éviter des causes d'erreurs imputables à ces composés nous avons adopté la méthode de LEMELAND (43) : L'extrait éthéré est évaporé pendant huit heures dans une étuve électrique réglée à 50°, et par ce traitement la presque totalité des produits volatils est éliminée. (Le cholestérol total a été dosé sur l'insaponifiable par la méthode de WINDAUS, tandis que le cholestérol libre a été déterminé par la même méthode sur les lipides totaux).

La récupération des acides gras totaux se fait dans le liquide hydro-alcoolique : on acidifie nettement par de l'acide

chlorhydrique étendu au tiers, ensuite on extrait trois fois avec de l'éther sulfurique ordinaire. Les solutions éthérées sont réunies et immédiatement évaporées, le résidu est repris par de l'éther de pétrole et filtré sur amiante et sable, puis on évapore le filtrat dans une étuve électrique à 20° pendant trois heures. Sur une portion des acides gras ainsi obtenus on détermine l'indice d'iode.

Extraction et purification des phospholipides : Un gramme de lipides totaux est dissous dans 10 cm³ d'éther anhydre, on précipite les phospholipides par addition de 70 cm³ d'acétone pur et sec après adjonction d'un cm³ d'une solution alcoolique saturée de chlorure de magnésium. Ce précipité est recueilli, lavé à l'acétone, dissous à nouveau dans l'éther absolu et encore précipité dans les mêmes conditions. Les phospholipides ainsi obtenus sont émulsionnés à l'aide d'une solution de Na Cl à 1 pour cent ; cette émulsion est introduite dans une ampoule à décantation, on agite ensuite avec 20 cm³ d'éther anhydre et on répète cette opération quatre fois. Les solutions éthérées sont réunies dans un cristalliseur après avoir été lavées à l'aide d'eau salée acétonique (10 cm³ d'eau salée à 1 pour cent + 1 cm³ d'acétone) le solvant étant évaporé dans une étuve à 50° on détermine par pesée le taux des phospholipides contenus dans les lipides totaux. La saponification de ces composés à l'aide de potasse alcoolique deux fois normale nous permet d'obtenir des acides gras phosphatidiques et de déterminer sur ceux-ci l'indice d'iode.

IV — Degré de précision des techniques de dosages employées

Pour la justification des techniques de dosages employées nous avons procédé de deux façons (59) :

1° Les dosages ont été effectués sur deux volumes égaux d'une même solution chloroformique de lipides totaux.

2° Sur deux portions identiques de purée homogène d'organe (foie de lapin).

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau n° IV.

TABLEAU IV

<i>1° Sur la solution chloroformique</i>			
	Résultats trouvés	Moyenne	Ecart relatif p. 100
<i>Indice d'iode.</i>			
Foie du chien n° 1....	70,3 70,0		
Foie du chien n° 2....	69,0 69,0		
<i>Phosphore lipidique (en mg. pour 100 g. de poids frais).</i>			
Foie du chien n° 1....	152 158	155	3,8
Foie du chien n° 2....	164 156	160	4,8
Foie du chien n° 3....	107 114	110,5	6,8
<i>Azote lipidique (en mg. pour 100 g. de poids frais).</i>			
Foie du chien n° 1....	161	164,5	4,1
Foie du chien n° 2....	157 169	163	7,1
<i>2° Sur la purée homogène d'organe (foie de lapin)</i>			
	1 ^{re} prise	2 ^e prise	Ecart relatif p. 100
Poids frais (en grammes)....	2,6042	2,3072	
Poids sec (en gramme).....	0,7457	0,6391	
Eau p. 100.....	71,3	72,3	1,4
Lipides totaux (p. 100)	6,51	6,42	1,3
Indice d'iode.....	82,3	81,8	0,6
Phosphore lipidique (p. 100).	0,125	0,116	7,2
Azote lipidique (p. 100)....	0,104	0,108	3,8
Cholestérol (p. 100).....	0,314	0,302	3,8

Les techniques que nous avons utilisées nous permettent d'étudier avec une approximation satisfaisante le taux des lipides et de leurs constituants dans de petits fragments hépatiques.

Les écarts observés sont pour tous les composés déterminés inférieurs à 4 pour cent, sauf pour le phosphore lipidique, où la précision paraît être moins grande puisque des variations de 7,2 pour cent ont été observées. Cette constatation nous obligera au cours de l'interprétation des résultats obtenus à ne tenir compte pour ce composé que des modifications supérieures à ce taux de 7,2 pour cent.

V — Cause d'erreur introduite par l'emploi du bistouri électrique pour le prélèvement de foie

Dès le début de nos recherches nous avons tenu à vérifier si le poids de la zone nécrosée par l'emploi du bistouri électrique, n'était pas suffisant pour introduire dans les dosages une erreur systématique notable. Pour élucider ce point l'expérience suivante a été réalisée :

Dans le foie fraîchement extirpé d'un lapin on prélève côte à côte deux fragments de même forme et de poids comparable, l'un au bistouri ordinaire, l'autre au bistouri électrique et après leur excision ces fragments ont été pesés, fixés et analysés : (Tableau n° V)

D'après ces résultats nous voyons que l'emploi du bistouri électrique pour prélever le tissu hépatique n'introduit que de faibles erreurs du même ordre de grandeur que celles trouvées lors de la justification des méthodes de dosages employées. Nos expériences concordent avec celles de L. HÉDON et A. LOUBATIÈRES (28) qui montrent que la teneur en glycogène dans le fragment prélevé au bistouri électrique est inférieure de 3,2 pour cent seulement à celle qui a été trouvée dans les morceaux excisés au bistouri ordinaire. En nous

basant sur nos deux expériences et sur celles de L. HÉDON et de A. LOUBATIÈRES nous estimons contrairement à l'opinion de certains auteurs que l'emploi du bistouri électrique pour les prélèvements de foie n'introduit dans le dosage des lipides et de leurs constituants que des erreurs pratiquement négligeables.

TABLEAU V

	1 ^{re} Expérience		2 ^{me} Expérience	
	Bistouri ordinaire	Bistouri électrique	Bistouri ordinaire	Bistouri électrique
<i>Prélèvements : (exp. en g.)</i>				
Poids frais.....	1,63989	0,93184	1,40393	1,47902
Poids sec.....	0,54854	0,31188	0,50559	0,52733
Poids sec dégraissé....	0,49100	0,23480	0,38304	0,40621
<i>Teneur en eau :</i>				
p. 100 de poids sec dégr.	75,5	74,8	72,7	72,5
» » sec.....	66,5	66,5	63,9	64,3
<i>Lipides totaux :</i>				
p. 100 de poids frais...	7,65	7,34	7,17	7,43
<i>Indice d'iode.....</i>				
	57,9	57,7	61	59,7
<i>Phosphore lipidique :</i>				
p. 100 de poids frais...	0,178	0,173	0,158	0,150
<i>Azote lipidique :</i>				
p. 100 de poids frais..	0,174	0,208	0,163	0,165

**VI - Répartition et variation
des lipides et de leurs constituants
dans les divers lobes hépatiques du chien**

Inégalité de répartition : Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le même lobe, car la répartition des lipides et de leurs constituants n'est pas identique dans toutes les parties de cette glande. Les variations observées sont très importantes pour certains composés, comme le montre l'expérience suivante : Un chien de 25 kg. reçoit à 13 heures 45 une injection de 8,5 cg. de morphine, et à 14 heures, 10, 8,2 cm³ de numal ; l'anesthésie étant immédiatement obtenue on prélève des fragments de foie dans l'ordre suivant : 1) Lobe carré, 2) Lobe moyen gauche, 3) Lobe gauche, 4) Lobe de Spiegel gauche, 5) Lobe moyen droit, 6) Lobe droit, 7) Lobe de Spiegel droit. (Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau n° VI), les poids frais, sec, et sec dégraissé sont exprimés en grammes).

Cette expérience montre l'inégalité de répartition des constituants suivants :

Eau : La teneur en eau pour cent de poids frais varie peu d'un lobe à l'autre, elle oscille autour de 72 pour cent (chiffre moyen) ; les chiffres extrêmes sont de 74 pour cent dans le lobe de Spiegel et de 69,2 pour cent dans le lobe carré, soit une variation de 7,3 pour cent.

Lipides totaux : Les écarts trouvés sont plus importants pour les lipides totaux ; de 5,19 à 7,49 pour cent de poids frais (variation de 30 pour cent). Le chiffre moyen est de 6,54 pour cent de poids frais.

Phosphore lipidique : Le taux du phosphore lipidique n'est pas constant dans les différents lobes et il ne varie pas dans le même sens que la teneur en lipides totaux ; celle-ci peut être élevée et le phosphore lipidique bas par rapport à la moyenne qui est de 0,147 pour cent de poids frais (lobe moyen gauche : 7,15 g. de lipides totaux, phosphore lipidique : 0,117 g.).

TABLEAU VI

LOBES	1	2	3	4	5	6	7
Poids frais.....	0,8457	1,3316	1,2,84	0,9420	1,0669	1,0911	1,2510
Poids sec dégraissé.....	0,185	0,2614	0,2513	0,1878	0,2170	0,2228	0,2487
Poids sec.....	0,2597	0,3720	0,3429	0,2599	0,2925	0,3007	0,3246
Teneur en eau p. 100 de poids sec.....	69,2	72,00	71,8	72,4	72,4	72,4	74,0
— — — dégraissé.....	77,7	80,3	79,3	80,00	79,5	79,0	80,1
Lipides totaux p. 100 de poids frais.....	7,49	7,35	6,61	6,70	6,17	6,27	5,19
Indice d'iode.....	65,5	60,6	64,6	63	65,5	65,7	66,4
Phosphore lipidique p. 100 de poids frais.	0,161	0,117	0,134	0,170	0,139	0,161	0,151
Azote lipidique.....	0,180	0,156	0,156	0,149	0,158	0,148	0,125
Azote hydro-soluble	0,032	0,041	—	0,035	0,032	0,040	0,027
Azote extractif.....	0,212	0,197	—	0,184	0,190	0,188	0,152

Ces résultats indiquent la nécessité d'opérer toujours sur le même lobe et ils sont à rapprocher de ceux obtenus par L. HÉDON et A. LOUBATIÈRES sur la répartition du glycogène dans la glande hépatique. Ces auteurs ont trouvé que l'écart maximum entre la teneur en glycogène la plus élevée (lobe droit) et la plus faible (Spiegel gauche) est de 28 pour cent. CHAIKOFF et KAPLAN (11) ont vu que l'infiltration graisseuse hépatique n'affecte pas d'une manière uniforme tout l'organe, certains lobes ou même certaines portions d'un même lobe pouvant être beaucoup plus riches en lipides que d'autres.

VII.— Les variations expérimentales des lipides et de leurs constituants s'effectuent-elles dans le même sens et sont-elles du même ordre de grandeur dans tous les lobes hépatiques ?

Pour répondre à cette question nous avons, chez un chien anesthésié à l'éther effectué d'abord des prélèvements de foie, dans les lobes, moyen gauche, carré et moyen droit, ensuite l'ablation totale du pancréas a été faite. Vingt-sept heures après cette opération un deuxième prélèvement sur les mêmes lobes a été pratiqué. Le troisième prélèvement a été effectué dans les mêmes conditions vingt-quatre heures après, l'animal toujours à jeun ayant reçu entre ces deux dernières interventions (deuxième et troisième prélèvement) des injections d'insuline à petites doses répétées pour le maintenir aglycosurique, (pour le détail de cette expérience voir page 129).

Les résultats obtenus Tableau n° VII montrent que les variations se font dans les trois lobes dans le même sens pour tous les constituants analysés, et sont à peu près du même ordre de grandeur. Ces conclusions concordent avec celles de L. HÉDON et de A. LOUBATIÈRES qui ont vu qu'après injection sous-cutanée de 150 unités d'insuline les diminutions du glycogène hépatique sur les trois lobes étudiés (moyen gauche, gauche, et moyen droit) sont comparables (36,2 ; 24,6 ; 31,8 pour cent de tissu frais).

TABLEAU VII

LOBES	<i>Variations pour cent de poids frais</i>					
	Après dépancréatation			Après Injection d'Insuline		
	Moyen gauche	Carré	Moyen droit	Moyen gauche	Carré	Moyen droit
Eau	— 4	— 3,5	— 1,1	+ 6,2	+ 3,5	+ 3
Lipides totaux	+ 78,1	+ 105,7	+ 76,5	— 33,6	— 20,9	— 23,6
Phosphore lipidique	+ 21,3	+ 23,9	+ 25,3	— 47,3	— 44	— 50,9
Indice d'iode	+ 1,3	+ 0,82	+ 1,7	+ 4,9	+ 3,2	— 2,5

CONCLUSIONS

De cette étude sur les prélèvements et sur les techniques utilisées nous devons retenir les faits suivants :

1°) L'anesthésie à l'aide de morphine et de numal, ou à l'éther, ne modifie pas le taux des lipides totaux et de leurs constituants dans la glande hépatique.

2°) L'usage du bistouri électrique permet d'obtenir une hémostase rapide, et n'introduit point dans les dosages d'erreurs importantes.

3°) Des fragments de parenchyme hépatique doivent être prélevés sur le même lobe car la répartition des constituants utilisés n'est pas identique dans toutes les portions du foie.

4°) Les techniques de dosages que j'ai utilisées, donnent une approximation de 3 à 4 pour cent, sauf en ce qui concerne le taux du phosphore lipidique car pour cet élément les écarts observés sont de 7 pour 100.

DEUXIEME CHAPITRE

ÉTUDE DES LIPIDES HÉPATIQUES CHEZ LE CHIEN NORMAL

I. — Composition du foie du chien normal

Sur quatre chiens normaux anesthésiés à l'aide de morphine et de numal nous avons prélevé dès le début de la narcose un fragment de foie pour déterminer le taux des lipides hépatiques et de leurs constituants. Cette étude est importante; elle nous permettra de voir si en soumettant des animaux à un régime identique on peut obtenir une composition assez régulière du foie, et si une composition moyenne peut être établie pour servir de témoin valable pour tout animal placé dans les mêmes conditions expérimentales.

Nous résumons dans le tableau n° VIII le résultat des analyses pratiquées sur le foie de différents chiens normaux.

TABLEAU N° VIII
Composition du foie du chien normal

Numéros (Chiens)	1	2	3	4	14	Moyenne
<i>Teneur en eau</i> p. 100 de poids frais	75.64	70.8	74.27	72.3	74.5	73.5
» p. 100 de poids sec dégraissé	80.44	78.33	79.11	78.97	81.5	79.67
<i>Lipides totaux</i> p. 100 de poids frais	4.53	6.59	4.41	6.10	6.24	5.57
» p. 100 de poids sec	18.59	23.97	17.47	22.02	24.66	21.34
<i>Indice d'iode</i>	141	76.7	69	89	70.6	89.2
<i>Phosphore lipidique</i> p. 100 de poids frais	0.161	0.171	0.144	0.158	0.143	0.155
» p. 100 de poids sec	0.660	0.586	0.570	0.570	0.561	0.589
<i>Azote lipidique</i> p. 100 de poids frais	0.087	0.077	0.071	0.076	»	0.077
» p. 100 de poids sec	0.357	0.264	0.285	0.274	»	0.295
<i>Azote hydrosoluble</i> p. 100 de poids frais	0.037	0.031	0.029	0.031	»	0.032
» p. 100 de poids sec	0.152	0.106	0.114	0.111	»	0.121
<i>Azote extractif</i> p. 100 de poids frais	0.124	0.108	0.100	0.107	»	0.109
» p. 100 poids sec	0.509	0.370	0.399	0.385	»	0.416
<i>Cholestérol</i> p. 100 de poids frais	0.314	0.301	0.304	0.311	»	0.307
» p. 100 de poids sec	1.289	1.032	0.188	1.122	»	1.158

La teneur en eau est à peu près constante, la teneur moyenne est de 73,5 pour cent de poids frais.

La teneur en lipides totaux peut présenter des variations assez notables dans les foies des différents chiens étudiés, (5,57 g. $\pm$ 0,116 g. pour cent de poids frais) tandis que la teneur en phosphore lipidique et en cholestérol ne varie pas (0,155 $\pm$ 0,04 pour cent de poids frais, pour le phosphore lipidique), l'indice d'iode des lipides totaux n'est pas fixe et les modifications observées sont importantes.

Les variations de concentration les plus faibles sont l'eau. Le phosphore lipidique, le cholestérol, l'azote lipidique et hydro-soluble. Pour les lipides totaux et l'indice d'iode les valeurs se groupent *assez bien* autour d'une moyenne, mais il peut exister surtout pour l'indice d'iode des écarts importants d'un animal à l'autre. Il semble cependant que pour les composés hépatiques étudiés on puisse définir une composition moyenne du foie avec une approximation suffisante. Nos résultats et nos conclusions sont à rapprocher de ceux obtenus par J. HOUGET (34), nous trouvons en effet pour l'eau, les lipides totaux et le phosphore lipidique des taux peu différents de ceux signalés par cet auteur.

TABLEAU N° IX

Composition hépatique du chien normal

d'après J. HOUGET

Eau	70,9 $\pm$ 1,20
Lipides totaux pour cent de poids frais	5,80 $\pm$ 0,80
Phosphore lipidique pour cent de poids frais	0,150 $\pm$ 0,027

Dans certains cas nous avons au moment de la mort de l'animal prélevé le foie entier et extrait de celui-ci les lipides

totaux. Sur ces lipides totaux les acides gras totaux, les phospholipides et les acides gras phosphatidiques, l'insaponifiable total, le cholestérol et l'insaponifiable X ont été déterminés. (Ces substances sont exprimées en pour cent de lipides totaux dans le tableau n° X).

TABLEAU X
Constituants lipidiques
(en p. 100 — de lipides totaux)

Chiens n ^{os}	9	15
<i>Acides gras totaux</i>	46,21	42,02
<i>Phosphore lipidique</i> { dosé sur les lipides totaux.....	1,99	1,91
{ dosés sur les phospholipid. purifiés	1,72	1,81
<i>Phospholipides</i> { calculés.....	49,75	47,80
{ extraits.....	51,17	53,34
<i>Acides gras phosphatidiques</i>	27,84	»
<i>Cholestérol</i> { Total.....	3,45	4,57
{ Libre.....	1,73	2,89
{ Estérifié.....	1,72	1,68
<i>Insaponifiable</i> { Total.....	9,04	8,52
{ X.....	5,59	3,94

La détermination des constituants des lipides totaux nous a permis de calculer comme l'ont fait MAYER et SHAEFFER et ARTOM (2) quelques « indices lipocytiques ».

TABLEAU XI

« Indices lipocytiques »

Numéro du Chien	Rapport $\frac{\text{Acides gras phosph.}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Chol. total}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Insapon. total}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Cholest. total}}{\text{Acides gras phosph.}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Insapon. total}}{\text{Acides gras phosph.}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Cholest. total}}{\text{Insapon. total}} \times 100$
9	60	7,60	19,30	12,2	32,5	38,1
15	80,1	10,8	20,2	13,6	25,3	53,7

Les valeurs moyennes de nos rapports correspondent à celles trouvées par ARTOM, malgré la différence des techniques employées.

TABLEAU XII

Indices lipocytiques (*d'après Artom*)

Numéro du Chien	Rapport $\frac{\text{Acides gras phosph.}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Chol. total}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Insapon. total}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Chol. total}}{\text{Acides gras phosph.}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Insapon. total}}{\text{Acides gras phosph.}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Cholest. total}}{\text{Insapon. total}} \times 100$
1	67,46	8,43	23,51	12,48	34,78	35,86
2	72,13	5,80	15,72	8,04	21,79	36,87
3	76,31	8,76	19,98	11,48	26,19	42,11
4	69,44	4,20	17,82	6,05	25,67	23,56
5	70,09	10,65	18,72	15,19	26,71	56,86
6	83,43	11,01	17,00	13,19	20,37	64,76
Moyenne	73,18	8,11	18,79	11,07	25,92	43,34

Nous avons aussi déterminé : l'indice de saponification, l'indice d'acide libre, et l'indice d'iode sur les lipides totaux ; celui-ci a été aussi calculé sur les acides gras totaux et sur les acides gras phosphatidiques.

TABLEAU XIII

N° du chien	Indice de Saponification	Indice d'acide libre	Indice d'iode des lipides totaux	Indice d'iode des acides gras totaux	Indice d'iode des acides gras phosph.
9	207	56	67,4	85	105,7
15	220	72	59,3	96,3	88,5

Cette étude à peu près complète de la constitution des lipides hépatiques du chien, nous servira de base de comparaison pour déterminer non seulement les modifications quantitatives mais aussi qualitatives des graisses du foie après ablation totale du pancréas (Chapitre III).

*
* *

II. — Action de l'insuline sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants chez le chien normal

Deux séries d'expériences (1) ont été réalisées.

A) Le chien en état de post-absorption digestive (24 à 48 heures de jeûne) était anesthésié à l'aide de morphine et de numal (chlorhydrate de morphine : 3 mg. par kilog de poids ; numal 0, 3 cm³ par kilog de poids), et nous étudions l'action de fortes doses d'insuline sur les lipides hépatiques et leurs constituants pendant une période de courte durée (12 heures au moins dans certains cas).

B) Le chien était d'abord soumis à l'inanition prolongée pendant 7 jours ; ensuite nous faisons un premier prélève-

1 Le protocole de ces expériences se trouve dans la thèse de doctorat en médecine de A. LOUBATIÈRES qui effectuait parallèlement à nos recherches une étude sur les variations du glycogène hépatique.

ment aseptique sous anesthésie à l'éther ; lorsque l'effet de l'anesthésique avait disparu, de toutes petites doses d'insuline étaient injectées pendant 10 à 26 heures ; à ce moment avant de sacrifier l'animal on effectuait un second prélèvement. (L'expérience n° 12 a été terminée en injectant en même temps du glucose et de l'insuline).

Influence de fortes doses d'insuline sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants chez le chien normal anesthésié à l'aide de morphine et de numal et placé dans les conditions de jeûne de post-absorption

Plan d'une expérience proprement dite : Après avoir pesé le chien, 1 cm³ de sang était prélevé dans la jugulaire pour déterminer la glycémie, ensuite nous faisons d'abord une injection sous-cutanée de 0,3 cm³ de morphine à 1 pour cent et une heure après nous injectons dans la saphène 0,3 cm³ de numal par kg. de poids. L'anesthésie était immédiatement obtenue sans aucune réaction de défense et ce n'est que quelques minutes après le début de celle-ci qu'une nouvelle prise de sang était effectuée et que le premier prélèvement de foie était pratiqué de la façon suivante : à l'aide du bistouri électrique ou ordinaire nous incisions la paroi abdominale sur la ligne blanche, un écarteur ouvrait largement la plaie ce qui permettait de voir le lobe carré ou le plus souvent le lobe moyen gauche. Le lobe sur lequel allaient être prélevés tous les fragments de foie était saisi délicatement entre deux compresses par un aide qui le présentait à l'opérateur, celui-ci découpait sur la face supérieure de ce lobe deux ou trois languettes pesant environ 0,500 g.

Nous n'avons jamais constaté d'hémorragie importante ; si un suintement de sang persistait malgré le tamponnement de la surface d'excision, nous réalisions l'hémostase par diathermo-coagulation, et nous refermions la paroi avec quelques points de suture. Lorsque le prélèvement était terminé on réchauffait le chien dans un thermostat réglé à 25° environ.

Pour certains animaux nous injections tout de suite après le premier prélèvement de fortes doses d'insuline purifiée débarrassée de vagotonine (50 à 100 unités par voie sous-cutanée) puis la glycémie était dosée chaque heure ou toutes les deux heures. Après cinq à six heures, suivant les cas, nous faisons un deuxième prélèvement de foie, l'animal étant toujours sous l'effet de l'anesthésie. Ensuite de l'insuline était encore injectée à fortes doses (50 à 100 unités par voie sous-cutanée) et nous étudions son action sur la glycémie et sur les lipides et leurs constituants grâce à deux ou trois prélèvements supplémentaires de tissu hépatique, effectués à quelques heures d'intervalle.

Pour d'autres animaux nous attendions plusieurs heures (3 ou 4 heures) pour faire un second prélèvement avant d'injecter l'insuline ce qui permettait de suivre l'effet de l'anesthésie seule.

Dans toutes les expériences la température rectale du chien a été soigneusement contrôlée et nous avons évité, d'une part le refroidissement à l'aide du matelas chauffant ou du thermostat réglé à 25° et d'autre part la déshydratation en introduisant de temps à autre de l'eau dans l'estomac par sonde œsophagienne.

ACTION DE L'INSULINE
CHEZ LE CHIEN NORMAL



EXPÉRIENCES

EXPÉRIENCE n° 5 :

Animal adulte pesant 16,150 kg., vigoureux, à jeun depuis 22 heures.

Injection de morphine 8 h. 15

Injection de numal 9 h. 25

Prélèvements 9 h. 55 - 12 h. 05 - 15 h. - 17 h. 20 - 21 h. 25

Injections d'insuline	Heures :	12 h. 20	17 h. 40
	Unités :	47	45

Glycémie

Heures	g. par litre	heures	g. par litre
8,10	1,00	15,40	0,49
11,50	0,96	16,45	0,45
13,55	0,84	17,30	0,49
14,40	0,69	21,15	0,56

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe moyen gauche. Le chien n'a pas présenté de convulsions hypoglycémiques.

NOTA. — Dans toutes les expériences nous exprimons en grammes les poids frais, sec et sec dégraissé de foie.

EXPÉRIENCE N° 5

Prélèvements	1	2	3	4	5
Poids frais.....	0,8436	0,9624	1,0395	1,4907	1,4699
Poids sec	0,2870	0,3232	0,3216	0,4654	0,4450
Poids sec dégraissé.	0,2218	0,2526	0,2494	0,3497	0,3384
<i>Teneur en eau.....</i>					
p.100 de poids frais.	65,9	66,4	69,0	68,7	69,7
pour 100 de poids sec	73,7	73,7	76	76,5	78
<i>Lipides totaux</i>					
pour 100 de poids frais	6,88	6,59	6,04	6,93	6,62
pour 100 de poids sec	20,16	19,57	19,45	22,11	21,85
<i>Indice d'iode.....</i>	81	76,1	74,4	76	78
<i>Phosphore lipidique...</i>					
pour 100 de poids frais	0,170	0,158	0,148	0,182	0,170
pour 100 de poids sec.	0,500	0,470	0,477	0,581	0,561
<i>Azote lipidique.....</i>					
pour 100 de poids frais	0,191	0,141	0,137	0,134	0,152
pour 100 de poids sec.	0,560	0,442	0,442	0,428	0,501
<i>Azote hydrosoluble.....</i>					
pour 100 de poids frais	0,044	0,041	0,047	0,037	0,041
pour 100 de poids sec.	0,130	0,122	0,151	0,118	0,135
<i>Azote extractif.....</i>					
pour 100 de poids frais	0,235	0,190	0,184	0,171	0,193
pour 100 de poids sec.	0,690	0,564	0,593	0,546	0,636
<i>Cholestérol.....</i>					
pour 100 de poids frais	0,381	0,317	0,361	0,288	0,345
pour 100 de poids sec.	1,110	0,941	1,160	0,919	1,140

EXPÉRIENCE n° 6 :

L'animal est jeune, très vigoureux, il pèse 8,690 kg.

Le 18 Février 1937 : On fait un premier prélèvement de foie aseptiquement.

Le 19 Février 1937 : L'animal prend dans la matinée 75 g. de viande, 25 g. de pain, du bouillon et trois morceaux de sucre dissous dans de l'eau. Température rectale 38°.

Le 20 Février 1937 : A jeun depuis 22 heures.

Injection de morphine 10 h. 05

— de numal 11 h. 05

Prélèvements de foie 11 h. 40 — 15 h. 40 — 18 h. 20.

Injection d'insuline } Heures : 12 h. 02
Unités : 40

Glycémie {	Heures	12	13,40	14,40	16,30	18,05
	g. par litre	1,34	0,45	0,40	0,43	0,44

Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche.

EXPÉRIENCE N° 6

Prélèvements	1	2	3
Poids frais.....	0,7686	1,1168	1,0123
Poids sec.....	0,2373	0,3379	0,3005
Poids sec dégraissé.....	0,1843	0,2636	0,2069
<i>Teneur en eau</i>			
pour 100 de poids frais.....	69	69,7	70,3
pour 100 de poids sec.....	76	76,3	79,5
<i>Lipides totaux</i>			
pour 100 de poids frais.....	5,86	5,94	6,33
pour 100 de poids sec.....	18,92	19,60	21,33
<i>Indice d'iode.....</i>	83	71	63
<i>Phosphore lipidique</i>			
pour 100 de poids frais.....	0,172	0,165	0,170
pour 100 de poids sec.....	0,555	0,544	0,572
<i>Azote lipidique</i>			
pour 100 de poids frais.....	0,168	0,157	0,116
pour 100 de poids sec.	0,542	0,518	0,390
<i>Cholestérol</i>			
pour 100 de poids frais.....	0,260	0,241	0,296
pour 100 de poids sec.....	0,839	0,795	0,997

EXPÉRIENCE n° 7 :

L'animal adulte, à jeun depuis 40 heures, pèse 9,490 kg ;

Injection de morphine 8 h. 25

Injection de numal 9 h. 25 15 h. 30 (2 cm³)

Prélèvements 10 h. — 16 h. — 21 h. 55

Injection d'Insuline { Heures : 16 h. 30
Unités : 60

Glycémie

<i>Heures</i>	<i>g. par litre</i>	<i>Heures</i>	<i>g. par litre</i>
8,20	1,03	15,30	1,00
9,15	1,96	16,20	1,00
10,40	2,03	19,25	0,58
11,30	1,28	21,15	0,48
11,55	1,15	22,30	0,46
14,15	0,83		

A 10 h. 40 on injecte 9 mg. de vagotonine Santenaise, dissous dans 5 cm³ d'eau distillée.

Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche.

Le chien a présenté à plusieurs reprises des crises de polypnée que nous avons attribuées à l'action de l'anesthésique sur le centre respiratoire.

EXPERIENCE N° 7

Prélèvements	1	2	3
Poids frais	1,1632	1,1561	1,3649
Poids sec	0,2951	0,3066	0,3484
Poids sec dégraissé	0,2097	0,2263	0,2618
<i>Teneur en eau</i>			
pour 100 de poids frais	74,6	73,48	74,47
p. 100 de poids dégraissé	81,9	80,4	80,8
<i>Lipides totaux</i>			
pour cent de poids frais	6,66	6,53	5,80
pour cent de poids sec	26,10	24,61	22,67
<i>Indice d'iode</i>	61	71	76
<i>Phosphore lipidique</i>			
pour 100 de poids frais	0,151	0,171	0,140
pour 100 de poids sec	0,591	0,644	0,547
<i>Azote lipidique</i>			
pour 100 de poids frais	0,154	0,168	0,159
pour 100 de poids sec	0,603	0,633	0,621
<i>Cholestérol</i>			
pour 100 de poids frais	0,287	0,291	0,268
pour 100 de poids sec	1,125	1,097	1,047

EXPÉRIENCE n° 9 :

Animal adulte. Poids 12,470 kg., vigoureux, à jeun depuis 19 heures.

Injection de morphine 10 h. 00

Injection de numal 11 h. 15

Prélèvements 11 h. 35 14 h. 30 21 h. 35

Injection d'insuline { Heure : 15 h. 15
Unités : 100

Glycémie

<i>Heures</i>	<i>g. par litre</i>	<i>heures</i>	<i>g. par litre</i>
10	0,67	15,10	0,65
11,12	1,20	17,50	0,34
12,05	1,10	19,30	0,31
14,20	0,65	21,15	0,31

L'animal a été tué par section du bulbe, son foie prélevé aussitôt pèse 447 g.

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe gauche.

Malgré le taux bas de la glycémie (0,31 g. par litre) le chien n'a pas présenté de convulsion hypoglycémique

EXPÉRIENCE N° 9

Prélèvements	1	2	3
Poids frais.....	1,0970	1,2648	1,1052
Poids sec.....	0,2936	0,3386	0,3056
Poids sec dégraissé.....	0,2099	0,2441	0,2218
<i>Teneur en eau</i>			
pour 100 de poids frais.....	73,24	73,22	72,34
pour 100 de poids sec dégraissé	80,8	80,6	79,9
<i>Lipides totaux</i>			
pour 100 de poids frais.....	6,59	6,49	6,80
pour 100 de poids sec.....	24,58	24,21	24,54
<i>Indice d'iode.....</i>	74	79,8	76,4
<i>Phosphore lipidique</i>			
pour 100 de poids frais.....	0,115	0,109	0,117
pour 100 de poids sec.....	0,429	0,407	0,423
<i>Azote lipidique</i>			
pour 100 de poids frais.....	0,168	0,173	0,161
pour 100 de poids sec.....	0,626	0,646	0,581
<i>Azote hydrosoluble</i>			
pour 100 de poids frais.....	0,073	0,056	0,071
pour 100 de poids sec.....	0,272	0,209	0,256
<i>Azote extractif</i>			
pour 100 de poids frais.....	0,241	0,229	0,232
pour 100 de poids sec.....	0,898	0,855	0,837

Analyse des résultats

1° La glycémie qui était au début des expériences aux environs de 1 g. par litre a été nettement abaissée jusqu'au taux de 0 40 g. (en moyenne), soit une diminution de 60 pour cent. Malgré cette baisse du taux du sucre sanguin des crises convulsives hypoglycémiques n'ont jamais été constatées.

La lecture du tableau n° XIV montre que la teneur en eau pour cent de poids frais, que le taux des lipides totaux, du

TABLEAU N° XIV

Chiens (Numéros)	Nombre d'heure séparant les prélèvements	Injection d'insuline nombre d'heures après le premier prélèvement	Unités d'Insuline injectées	Lipides totaux p. 100 de poids frais	Indice d'iode	Phosphore lipidique p. 100 de poids frais	Eau p. 100 de poids frais
5	0	»	»	6,88	81	0,170	65,9
	2	»	»	6,59	76,1	0,158	66,4
	»	2,20	47	»	»	»	»
	5	»	»	6,04	74,4	0,148	69
	7,20	»	»	6,93	76	0,182	68,7
	»	7,40	45	»	»	»	»
6	11,25	»	»	6,62	78	0,170	69,7
	0	»	»	5,86	83	0,172	69
	45	»	»	5,94	71	0,165	69,7
	»	46	40	»	»	»	»
7	49	»	»	6,33	63	0,170	70,3
	0	»	»	6,66	61	0,151	74,6
	6	»	»	6,53	71	0,171	73,5
	»	6,30	60	»	»	»	»
9	12	»	»	5,80	76	0,140	74,5
	0	»	»	6,59	74	0,115	73,2
	3	»	»	6,49	79,8	0,109	73,2
	»	3,35	100	»	»	»	»
9	10	»	»	6,80	76,4	0,117	72,4

phosphore lipidique et de l'indice d'iode ne subissent sous l'action de l'insuline que des variations *peu importantes et irrégulières*.

2° *Lipides totaux* : Chez le chien n° 6, après une injection de 40 unités d'insuline, on note un accroissement des lipides totaux (6,5 pour cent) ; au contraire le chien n° 7 a présenté dans des conditions expérimentales semblables (injection de 60 unités d'insuline), une diminution de 11 pour cent.

3° *Indice d'iode* : A l'augmentation des lipides totaux du chien n° 6 correspond une diminution de l'indice d'iode de 11, 3 pour cent, tandis que la diminution des lipides totaux du chien n° 7 est accompagnée d'une élévation de cet indice de 6,6 pour cent. Dans la plupart des cas il semble que le taux des lipides et la valeur de l'indice d'iode varient après une injection d'insuline dans un sens opposé. Il n'y a pas de proportionnalité dans ces modifications qui d'ailleurs ne sont pas constantes.

4° *Phosphore lipidique* : Ces expériences montrent que le taux des phospholipides n'est pas fixe, que les variations observées sont peu importantes, et qu'elles se font dans le même sens que celles des lipides totaux. Ces faits semblent confirmer les travaux de SINCLAIR (66). Les recherches de cet auteur paraissent en effet établir que les phospholipides se partagent en deux catégories : les uns constitutifs répondant aux caractères de fixité qualitative de « l'élément constant » de TERROINE, les autres métaboliques fonctionnels dont le taux dépend des opérations qu'ils ont à effectuer dans le métabolisme lipidique.

Teneur en eau : Les variations de la teneur en eau sont inférieures à 4 pour cent.

*
* *

Les modifications engendrées sur les lipides totaux hépatiques et sur leurs constituants à la suite d'injection d'insuline

étant en général peu importantes et pouvant se produire dans un sens opposé, il est impossible actuellement de retenir ces conditions expérimentales pour essayer d'expliquer l'action de cette hormone ; nous soulignerons simplement que le taux des lipides totaux et du phosphore lipidique paraît évoluer dans le même sens, tandis que la valeur de l'indice d'iode varie en sens inverse.

Résultats des travaux antérieurs

Nous comparerons les résultats de nos expériences avec ceux de DIDIER HESSE (21) car son travail effectué sur le chien normal se rapproche du nôtre. La conclusion de cet auteurs est la suivante : « L'injection d'insuline à un chien normal fait augmenter avec une très grande fréquence le taux des lipides du foie dans un délai moyen d'une heure, cette augmentation pouvant atteindre un taux de 15 pour cent du taux initial ». Ces résultats sont nettement différents de ceux que nous avons obtenus, puisque les variations trouvées par DIDIER HESSE *sont importantes et se font toujours dans le même sens*. Le protocole expérimental de cet auteur diffère du nôtre : la dose d'insuline que nous avons injectée a varié entre 40 et 150 unités, et le prélèvement de foie a toujours été effectué trois heures au minimum après cette injection. DIDIER HESSE emploie de fortes quantités d'insuline (4 à 20 unités par kg. d'animal), il arrive ainsi à injecter chez les chiens (n^{os} 28 et 32) 800 unités de cette hormone et il effectue le second prélèvement de foie, une heure après l'injection.

Discussion et interprétation des résultats

Lorsqu'on injecte de l'insuline à un chien normal on note une diminution très nette du sucre sanguin, cette hypoglycémie met en jeu le mécanisme régulateur de la glycémie. Les principales glandes à sécrétion interne chargées d'assurer la production du glucose (charge glycémique) sont : les capsu-

les surrénales, l'hypophyse, la thyroïde. Nous allons analyser l'action de l'hypoglycémie sur la sécrétion de ces glandes, ensuite nous verrons le rôle joué par ces hormones sur les lipides hépatiques.

Action de l'hypoglycémie

1°) *Sur la sécrétion d'adrénaline* : L'hypoglycémie déclenche la sécrétion d'adrénaline qui élève le taux du sucre sanguin.

CANNON, MC IVER et BLISS (9) ont les premiers constaté que l'hypoglycémie insulinique augmente la teneur en adrénaline du sang veineux surrénal.

HOUSSAY, LEWIS et MOLINELLI (1924) et LEWIS et MAGENTA (44) ont utilisé l'anastomose surrénale jugulaire de TOURNADE et CHABROL : ils ont vu que l'injection d'insuline au chien donneur A est suivie d'une élévation du sucre sanguin du chien B transfusé, lorsque la glycémie du donneur s'abaisse à 50 milligrammes pour cent centimètres cubes environ.

J. LA BARRE et P. HOUSSA (1932) ont recueilli le sang veineux surrénal par fistulisation et recherché l'adréalinémie en étudiant l'action de ce sang sur une anse intestinale isolée du lapin, l'adrénaline diminuant ou arrêtant les contractions rythmiques. D'après ces auteurs l'hyperadréalinémie s'installe lorsque par injection d'insuline la glycémie du chien devient inférieure à 75 mg. pour 100 cm³. elle s'accroît beaucoup lorsque le sucre tombe à 50 mg. ; plus la glycémie diminue au dessous du taux normal plus l'adréalinino-sécrétion augmente.

2°) *Sur la sécrétion hypophysaire* : aucune expérience directe n'a été réalisée pour montrer que la chute du sucre sanguin déclenche une hypersécrétion de l'hypophyse, mais le rôle de cette glande dans le mécanisme régulateur de la glycémie est connu grâce à de nombreux travaux que nous allons analyser.

Effet de l'hypophysectomie : HOUSSAY et BIASOTTI (35) ont démontré que l'hypophysectomie empêche le diabète provoqué par l'extirpation du pancréas de s'établir chez le crapaud (*Bufo marinus*) ; chez le chien, ce diabète n'est pas complètement supprimé mais il est très fortement atténué et la survie est considérablement prolongée (jusqu'à six mois alors qu'elle ne dépasse guère un mois après pancréatectomie seule).

Action de l'extrait du lobe postérieur : La pituitrine donne en injection sous-cutanée ou intra-veineuse de l'hyperglycémie. HOUSSAY attribue cet effet à l'hormone ocytotique. LAMBIE empêche avec la pituitrine l'abaissement du glucose sanguin provoqué par l'injection d'insuline.

Action de l'extrait du lobe antérieur : Cet extrait contient « un facteur diabétogène » (HOUSSAY) qui a été surtout mis en évidence par les expériences récentes de YOUNG (74). Cet expérimentateur a réussi à provoquer chez le chien normal le diabète sucré par injections répétées d'extraits antéro-hypophysaires et ce diabète peut devenir permanent bien que l'on cesse les injections.

D'autre part on sait que le lobe antérieur de l'hypophyse exerce une action stimulatrice sur plusieurs autres glandes endocrines (notamment sur la thyroïde et la cortico-surrénale) et peut même, d'une façon indirecte élever la glycémie.

3°) *Sur la sécrétion thyroïdienne* : Comme pour l'hypophyse aucune expérience directe n'a été réalisée pour étudier la sécrétion thyroïdienne à la suite d'une hypoglycémie. Cependant divers auteurs ont trouvé que l'extirpation de la thyroïde sensibilise les animaux à l'insuline et que l'injection d'extrait thyroïdien et de thyroxine provoque une élévation de la glycémie. Cette action hyperglycémiante serait due d'après ZUNZ et LA BARRE (75) à une hyperadrénalinémie, déterminée par l'hormone de la glande thyroïde. La sécrétion thyroïdienne paraît être sous la dépendance d'une hormone thyroïdienne sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse.

Cette étude semble indiquer que l'hypoglycémie due à l'injection d'insuline déclanche une hyper-activité compensatrice des capsules surrénales, de l'hypophyse et de la thyroïde. Ces différentes glandes peuvent avoir une action sur le métabolisme des lipides et en particulier sur les lipides hépatiques.

*
* *

Rôle des capsules surrénales : Une série de constatations concordantes semblent indiquer que la mobilisation des graisses de réserve et leur transport au foie sont contrôlés par les capsules surrénales. LONG et LUKENS (50) par surrénalectomie suppriment ou tout au moins diminuent fortement l'infiltration grasse du foie provoquée par la pancréatectomie.

D'après FRY (24) cette activité des capsules surrénales serait due à la partie corticale de cette glande car la simple démédullation n'empêche pas l'augmentation des lipides hépatiques provoquée par l'injection d'extraits hypophysaires.

Tout récemment A. POLLACK (62 bis) a montré que sous l'action de l'adrénaline il y a arrêt par le foie des acides gras apportés vraisemblablement sous forme d'esters du cholestérol.

Rôle de l'hypophyse :

a) *Hypophyse postérieure :* L'injection de pituitrine semble d'après les travaux de OSHIMA (62) avoir des répercussions hépatiques. Cet auteur constate une augmentation très nette des acides gras saturés contenus dans le foie.

b) *Lobe antérieur :* En injectant des extraits de lobe antérieur MAC KAY et BARNES (40) constatent une élévation parfois très importante des lipides hépatiques.

Pour expliquer cette action trois mécanismes ont été invoqués :

1°) Action directe des hormones du lobe antérieur pouvant provoquer la mobilisation des lipides.

2°) Mise en jeu de la sécrétion thyroïdienne (nous étudions plus loin cette action).

3°) Hypersécrétion de la partie corticale des capsules surrénales déterminée par les hormones hypophysaires du lobe antérieur.

De nombreux travaux donnent des arguments intéressants en faveur de cette conception.

MAC KAY et BARNES suppriment par surrénalectomie la surcharge lipidique du foie provoquée par les extraits de l'hypophyse antérieur. FRY (24) voit apparaître chez le rat après hypophysectomie incomplète de l'obésité et une hypertrophie des capsules surrénales. Rappelons aussi que le syndrome adiposogénital est généralement attribué à une insuffisance hypophysaire.

CHAIKOFF et ses collaborateurs (12) au contraire ne peuvent déceler aucune perturbation dans le métabolisme des lipides après l'extirpation totale de l'hypophyse : « Le foie ne subit pas de modification ni pour les lipides totaux qui oscillent de 3,58 à 3,84 pour cent après hypophysectomie par rapport à 3,02 à 4,14 pour cent chez les chiens normaux : les acides gras sont inchangés : 2,30 à 2,70 pour cent après hypophysectomie contre 2,10 à 2,69 pour cent chez les chiens normaux ». Les mêmes auteurs suivent l'infiltration lipidique du foie après pancréatectomie et s'aperçoivent que l'hypophysectomie ne modifie pas l'immigration des lipides vers cette glande.

Rôle de la thyroïde : L'injection de l'hormone thyroïdienne semble provoquer d'après OESTREICHER (61) une disparition des dépôts des graisses de réserve. Mais c'est à une action inverse que conduiraient les observations de BENOIT puisque la thyroïdectomie provoque un enrichissement notable des lipides hépatiques.

L'analyse de ces travaux semble indiquer que l'hypoglycémie consécutive à l'injection d'insuline provoque une hyperactivité de certaines glandes à sécrétion interne. Les hormones sécrétées interviennent dans le métabolisme des lipides, et si le rôle de ces substances n'est pas encore complètement éluci-

dé, l'accord n'étant pas parfait sur leur mode d'action, il semble néanmoins que l'hormone du cortex surrénal et les hormones de l'hypophyse ont une action sur la mobilisation et sur la dégradation des lipides. L'augmentation des lipides hépatiques constatée par DIDIER HESSE (loc. cit) à la suite d'injections de fortes quantités d'insuline pourrait donc être due à l'action des sécrétions internes des capsules surrénales, de l'hypophyse, et de la thyroïde, déclanchées par l'hypoglycémie due à l'injection de l'hormone pancréatique. Cette conception pourrait aussi expliquer les modifications peu importantes que nous avons trouvées sous l'action de faibles doses d'insuline et qui ne s'effectuaient pas toujours dans le même sens.

**Influence de l'insuline administrée à petites doses
répétées sur les lipides totaux du foie
et sur leurs constituants chez le chien normal
soumis à l'inanition prolongée et restant éveillé
en dehors des prélèvements pendant la durée
de l'expérience**

Pour éviter de déclancher le mécanisme régulateur de la lutte contre l'hypoglycémie produite par injection de fortes quantités d'insuline chez le chien normal nous avons réalisé un autre type d'expériences qui paraît se rapprocher à priori beaucoup plus des conditions physiologiques.

Trois chiens ont été soumis à un jeûne préalable de sept jours. Après cette période un premier prélèvement de foie destiné à connaître le taux initial des lipides totaux et de leurs constituants a été effectué sous anesthésie à l'éther. Les chiens rapidement réveillés et en excellent état physiologique reçurent à plusieurs reprises de faibles doses d'insuline (2 à 4 unités) durant 10 à 26 heures ; un second prélèvement du foie fut ensuite effectué.

En soumettant l'animal normal à un jeûne de sept jours on le met en état d'hypoinsulinémie puisque le pancréas proportionne sa sécrétion hormonale à la quantité de glucose qu'il doit métaboliser. Les petites doses d'insuline injectées agissent pendant plusieurs heures et sont insuffisantes pour déterminer des chutes importantes et brusques de la glycémie capables de déclancher d'autres sécrétions hormonales. Par ce procédé nous pouvons espérer saisir l'action de l'insuline sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants, car nous nous trouvons dans des conditions expérimentales favorables l'animal étant éveillé pendant l'action de l'hormone qui était injectée à petites doses fractionnées juste suffisantes pour compenser le déficit de la sécrétion interne du pancréas provoqué par le jeûne prolongé.

CHIENS NORMAUX

SOUMIS A L'INANITION PROLONGÉE



EXPÉRIENCES

EXPÉRIENCE n° 11 :

L'animal est jeune et pèse 5,430 kg., il prend son dernier repas le 27 Octobre 1937 à 17 heures, puis on le laisse dans sa cage sans nourriture mais avec de l'eau de boisson à volonté.

Le 4 Novembre 1937 à 10 heures l'animal pèse 4,580 kg., sa glycémie est de 1,05 g. par litre, il est transporté sur la table d'opération et sous anesthésie à l'éther on fait le premier prélèvement de foie à 11 h. 15 ; le chien est ensuite réchauffé dans le thermostat réglé à 28°, à 13 h. 30 l'effet de l'anesthésie est complètement dissipé.

Le 5 Novembre 1937, à 8 heures l'animal est vigoureux, il marche dans le thermostat ; à 12 h. 15 il est asthénique et n'a pas la force de se tenir sur ses pattes, pour le faire boire on est obligé de lui soutenir la tête et le tronc ; à 15 h. 15 l'animal est transporté sur la table d'opération et le second prélèvement est effectué sous anesthésie. Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche.

EXPÉRIENCE n° 12 :

L'animal pèse 11,320 kg. ; il prend son dernier repas le 10 Novembre 1937 à 17 heures, puis on le laisse dans sa cage sans nourriture avec de l'eau de boisson à volonté.

Le 18 Novembre 1937 l'animal pèse 9,550 kg. ; on fait à 17 heures le premier prélèvement aseptiquement et sous anesthésie à l'éther, puis l'animal est réchauffé dans un thermostat réglé à 28°; à 18 h. 15 le chien est complètement réveillé, on le place dans sa cage à la température du laboratoire (20°) ; il boit 200 cm³ d'eau durant la nuit.

Le 19 Novembre 1937 à 7 heures l'animal est vigoureux, il se promène dans le laboratoire, sa température rectale est de 39°1. A 12 h. 30 l'animal est très asthénique, il ne peut se tenir droit et reste accroupi ; à 13 h.30 on le trouve souillé par ses fèces, ce qui laisse supposer qu'il s'est produit une crise de convulsions hypoglycémiques ; cette hypothèse est confirmée par l'observation d'une crise typique qui se produit à 13 h. 45 et qui se prolonge pendant plusieurs minutes. On transporte le chien sur la table d'opération et on effectue un second prélèvement sous anesthésie à l'éther. Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche.

EXPÉRIENCE N° 12

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Insuline Unités	Glycémie par litre %	Eau p. 100 de poids		Lipides totaux p. 100 de poids		Indice d'iode		Phosphore lipidique p. 100 de poids		Azote lipidique p. 100 de poids		Azote hydrosoluble p. 100 de poids		Azote extractif p. 100 de poids	
			frais	sec dégraiss.	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec
()		0,98	67,9	75,5	7,06	21,95		69	0,152	0,473	0,134	0,417	0,093	0,289	0,227	0,706
14,30	4	0,97														
16,30	4															
18,30	4	0,40														
21,00		0,48	74,3	80,7	5,51	21,43		68,7	0,109	0,424	0,115	0,447	0,039	0,152	0,154	0,599

EXPÉRIENCE n° 13 :

L'animal adulte pèse 10,160 kg. ; il prend son dernier repas le 25 Novembre 1937 à 15 heures, il est ensuite mis au jeûne dans sa cage avec de l'eau de boisson à volonté.

Le 2 Décembre 1937 l'animal pèse 9,020 kg., sa glycémie à 10 h. 30 est de 0,735 g. par litre ; le chien est placé sur la table d'opération et anesthésié à l'éther, on effectue le premier prélèvement aseptiquement à 11 h. 30. Le chien est complètement réveillé à 16 h. 15, il est vigoureux et boit spontanément 300 cm³ d'eau ; on le laisse dans sa cage jusqu'au lendemain.

Le 3 Décembre 1937 le chien est très vigoureux, sa température rectale est de 39°3 ; jusqu'au moment du second prélèvement l'animal se promène dans le laboratoire.

Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe carré.

La composition du foie des trois chiens maintenus au jeûne pendant sept jours a été modifiée dans deux cas (chiens n° 11, et n° 12), elle ne l'a pas été chez le chien n° 13 dont le taux des divers constituants hépatiques est resté normal.

Les modifications portent :

1°) Sur la teneur en eau qui est de 65,9 et de 67,9 pour cent de poids frais, soit une diminution de 10,3 et de 7,3 pour cent par rapport à la teneur moyenne établie et consignée dans le tableau n° VIII.

2°) Sur les lipides totaux : le taux de ces substances est de 7,6 à 7,06 pour cent de poids frais (la teneur moyenne indiquée n'est que de 5,5 pour cent de poids frais).

Une étude approfondie des modifications du foie des souris blanches et de différentes espèces d'homéothermes a été faite tout récemment par André MAYER et ses collaborateurs (55). Ces auteurs montrent que la mobilisation des lipides au cours du jeûne et leur accumulation dans le foie dépend d'une série de facteurs :

1°) Elle est d'autant plus précoce que l'animal étudié est d'une espèce plus petite.

2°) Elle est plus nette si les réserves accumulées par l'animal sont plus importantes.

3°) Elle dépend aussi de la température extérieure dans laquelle l'animal vit. Pour saisir cette accumulation de graisses il faut faire vivre l'animal à une température d'autant plus rapprochée de sa neutralité thermique que l'espèce à laquelle il appartient est plus petite.

MAYER et ses collaborateurs ont montré en outre que chez la souris de 25 g. maintenue au jeûne et vivant à 18 degrés la vitesse maximum d'arrivée des lipides du foie (rapportée à 100 g. de poids vif de souris) est de 0,309 par heure. Quand la température extérieure est de 4 degrés la vitesse d'arrivée des graisses dans le foie est inférieure à la vitesse de sortie des graisses du foie; quand la température est de 30 degrés elle est plus grande.

Nos recherches quoique n'étant pas identiques à celles de MAYER et de ses collaborateurs montrent qu'à la suite d'un jeûne prolongé il y a une mobilisation des lipides de réserve et dans certains cas on peut noter une accumulation de ces substances dans le foie, ce fait paraissant à peu près constant nous avons étudié l'action de l'insuline sur les graisses hépatiques et sur leurs constituants.

A la suite d'injections d'insuline à doses faibles et répétées nous avons constaté des modifications des lipides totaux hépatiques et de leurs constituants qui non seulement par leur importance mais surtout par leur régularité nous permettent de donner les conclusions suivantes malgré le petit nombre d'animaux étudiés.

Sous l'action de l'insuline on note :

1° Une augmentation de la teneur en eau pour cent de tissu frais.

2° Une diminution a) des lipides totaux.

b) du phosphore lipidique.

c) de l'indice d'iode.

Le pourcentage de ces variations lorsqu'on le calcule sur le tissu frais est important ; toutefois si on exprime les résultats pour cent grammes de poids sec les diminutions relatives de ces constituants deviennent moins nettes par suite de l'hydratation du foie provoquée par l'insuline.

CHAPITRE III

LES LIPIDES HÉPATIQUES ET LEURS CONSTITUANTS CHEZ LE CHIEN TOTALEMENT DÉPANCRÉATÉ

I — Traitement et état des animaux avant les prélèvements de foie

Tous les animaux étaient dépancréatés en un seul temps selon la technique de E. HEDON (27), et dès le lendemain de l'opération nous commençons les injections sous-cutanées d'insuline. Les chiens demeuraient à jeun pendant 48 à 72 heures après l'acte opératoire ; ensuite l'alimentation était progressivement reprise pour être finalement constituée par de la viande et quelques os. Dans les jours qui suivaient la pancréatectomie les animaux perdaient du poids, mais ensuite grâce à des injections d'insuline (suffisantes pour les maintenir aglycosuriques) et à un régime alimentaire ajusté le plus exacte-

ment possible à leurs besoins énergétiques, ils augmentaient de poids jusqu'à stabilisation.

Trois semaines après l'intervention, lorsque la plaie opératoire était cicatrisée et le poids stabilisé nous cessions brusquement les injections d'insuline. A partir de ce moment les animaux absorbaient de la viande ou du foie, du pancréas cru et quelques os. Le pain et le bouillon étaient supprimés pour éviter une accumulation possible de glycogène à partir des glucides absorbés, malgré la cessation d'insuline et aussi pour maintenir les animaux en bon état, l'ingestion de glucides affaiblissant le chien dépancraté sans insuline. Vingt-quatre à quarante huit heures avant le premier prélèvement les chiens étaient laissés à la diète hydrique. Dès la cessation de l'insuline, les rapports urinaires :

$$\frac{D}{N} = \frac{(\text{glucose par litre})}{(\text{azote par litre})} \qquad \frac{S}{U} = \frac{(\text{glucose par litre})}{(\text{uree par litre})}$$

étaient déterminés dans l'urine et ce n'est que quatre à cinq jours après la suppression d'insuline lorsque le rapport $\frac{D}{N}$ atteignait la valeur de 2,8 que l'expérience proprement dite commençait. (Cette valeur du rapport $\frac{D}{N}$ indique que les réserves glucidiques des animaux sont épuisées, et sa fixité relative pendant le jeûne ou avec une alimentation carnée est le meilleur test que nous possédions d'une pancréatectomie rigoureusement totale).

II — Composition du foie des chiens dépancratés

Les chiens dépancratés depuis trois semaines et auxquels on supprime les injections d'insuline cinq jours avant les prélèvements de foie présentent un foie gras mais l'infiltration lipidique de cette glande est très variable, elle oscille entre 6,6 et 28,3 pour cent de poids frais.

Cette variation paraît dépendre :

1°) *de l'état initial de l'animal* : Les chiens n° 41 et 43 chez lesquels le taux des lipides totaux n'était que de 6,62 et de 7,72 pour cent de poids frais étaient maigres tandis que chez un animal gras (Exp. n° 40) quelques heures après la cessation d'insuline, de l'acétone était décelée dans les urines et trois jours après ce chien présentait des signes marqués d'acidose ; le plasma était nettement lipémique, la réserve alcaline de 21,4 cm³ de CO² pour 100 cm³ de plasma ; il mourut le cinquième jour et son foie prélevé contenait 28,27 g. de lipides totaux pour cent grammes de poids frais.

2°) *du temps écoulé depuis la suppression de l'insuline* : L'insuline ayant été supprimée 24 heures avant le premier prélèvement de foie chez les chiens 44 et 45, ces derniers n'ont pas présenté une élévation importante des lipides totaux, (7,20 et 6,76 pour cent de poids frais).

TABLEAU XV

N° de l'Animal	Lipides totaux p. 100 de poids frais	Glycogène (d'après A.Loubatières) p. 100 de poids frais
37	25,62	0
38	27,15	0,16
39	8,79	0,19
40	28,27	0,027
41	6,62	0,099
42	13,60	0,067
43	7,6	0,103
44	7,2	2,935
45	6,76	1,915
46	26,69	
47	9,60	0,26
48	16,69	0,143

(1) Tous les dosages de glycogène et de glycémie ont été effectués par A. LOUBATIÈRES qui parallèlement à nos recherches, étudiait l'influence de l'insuline sur la glycogénie hépatique, et qui a publié sur cette question une importante thèse de Doctorat en Médecine (voir Bibl. n° 51).

Pour étudier d'une façon plus précise le rôle de l'insuline dans l'augmentation des lipides hépatiques, nous avons réalisé l'expérience suivante : Sur le chien n° 58, au jeûne depuis 24 heures, anesthésié à l'éther, on a prélevé un morceau de foie, ensuite on a fait une dépancréatation totale en un seul temps ; soixante heures après cette opération un second prélèvement de glande hépatique a été effectué. (Pendant l'intervalle de temps qui a séparé les deux prélèvements l'animal a été maintenu au jeûne hydrique).

Les résultats obtenus (tableau n° XVI) montrent :

- 1°) Une diminution de la teneur en eau.
- 2°) Un enrichissement considérable en lipides totaux.
- 3°) Un abaissement de l'indice d'iode.

Ces constatations indiquent que la mobilisation des lipides de réserve et leur accumulation dans le foie se font très rapidement dès la suppression du pancréas. Dans cette expérience le chien étant resté au jeûne hydrique on ne peut pas invoquer pour expliquer ces modifications un défaut d'absorption dû à la privation de la sécrétion pancréatique externe, il semble au contraire qu'il faut admettre que c'est la suppression de la sécrétion pancréatique interne qui est sûrement la cause principale de la mobilisation et de l'augmentation des lipides hépatiques et de leurs constituants. Les expériences qui vont suivre montrent en effet que les injections d'insuline diminuent d'une façon à peu près constante les lipides hépatiques. Chez le chien n° 60 auquel on injecte de l'insuline après le deuxième prélèvement de foie (le début de l'expérience étant identique à celle du chien n° 58) on s'aperçoit que si la privation du pancréas crée un foie gras, l'injection d'insuline non seulement arrête l'augmentation des lipides mais encore diminue d'une façon importante leur taux (voir page 129)

TABLEAU N° XVI
EXPERIENCE 58

Prélèvements	1	2
<i>Teneur en eau</i>		
p. 100 de poids frais....	76	68,1
p. 100 de poids sec dégr.	81,9	84,9
<i>Lipides totaux</i>		
p. 100 de poids frais....	5,44	17,33
p. 100 de poids sec.....	22,66	54,31
<i>Indice d'iode</i>	79,9	77,7

*
**

Les caractéristiques des lipides totaux extraits des foies de chiens dépancréatés sont les suivantes :

1°) L'indice d'iode est en général plus bas que celui des lipides hépatiques normaux (73 pour les chiens dépancréatés).

2°) Le taux du phosphore lipidique pour cent de tissu frais est légèrement abaissé par rapport à celui obtenu chez les chiens normaux.

Le cholestérol varie comme le phosphore lipidique.

Ces constatations sont en faveur d'une accumulation de glycérides dans la glande hépatique provenant de la mobilisation des graisses de réserve. Pour en avoir la preuve directe nous avons effectué sur quelques foies gras le dosage des divers constituants des lipides (insaponifiable, cholestérol, acides gras totaux, phospholipides, acides gras phosphatidiques), comme nous l'avions pratiqué précédemment sur les foies des chiens normaux. (Voir chapitre II page 50).

Nota : Comme pour les chiens normaux nous trouvons que le taux du phosphore dosé sur les phospholipides est inférieur à celui trouvé à partir des lipides totaux, et que la quantité de phospholipides extraits est supérieure à celle obtenue en multipliant le chiffre de phosphore lipidique des lipides totaux par le coefficient 25.

Notre première constatation confirme les conclusions de Mlle E. Le BRETON (Bull. de Chimie Biol. t. III n° 1921. p. 538 546).

« Le phosphore lipoidique total éthéro-soluble contient des combinaisons phosphorées autres que les phosphatides. Le phosphore appartenant à ces composés pouvant faire dans certains tissus, jusqu'à 20 p. 100 du phosphore lipoidique total ».

Pour expliquer le second fait on doit se rappeler que d'autres lipides phosphorés (mais dont la teneur en phosphore est moindre que celle des lécithines) et des lipides non phosphorés sont insolubles dans l'acétone et sont ainsi isolés en même temps que les phosphoaminolipides.

L'examen du tableau n° XVII montre, que l'énorme augmentation des lipides totaux qui suit dans certains cas l'ablation du pancréas porte exclusivement sur les acides gras non phosphatidiques ce qui confirme les résultats de LOMBROSO et de ARTOM (2). Les acides gras phosphatidiques, les acides gras totaux, le cholestérol se trouvent de ce fait diminués puisque nous exprimons le taux de ces constituants en pour cent de lipides totaux, il s'ensuit que certains « indices lipocytiques »

TABLEAU XVII
Constituants lipidiques
(pour 100 de lipides totaux)

Chiens	N° 46	N° 48
<i>Acides gras totaux</i>	60	79,79
<i>Phosphore lipidique</i> dosé sur les lipides totaux.....	0,472	0,692
dosé sur les phospholipides purifiés	0,396	0,652
<i>Phospholipides</i> calculés.....	11,80	17,30
extraits.....	14,41	19,82
<i>Acides gras phosphatidiques</i>	8,606	13,98
<i>Cholestérol total</i>	1,926	1,26
libre.....	1,204	»
estérifié.....	0,722	»
<i>Insaponifiable total</i>	3,29	2,97
— —	1,364	1,71

du foie des chiens dépancréatés présentent des variations profondes par rapport aux indices correspondants des chiens normaux :

Dans le foie des chiens dépancréatés les rapports des acides gras totaux avec les autres constituants lipidiques sont profondément modifiés et présentent des variations individuelles très considérables.

Au contraire les rapports $\frac{\text{Cholestérol total}}{\text{acides gras phosphatidiques}}$ et $\frac{\text{Insaponifiable total}}{\text{cholestérol total}}$ ne sont que peu modifiés par rapport à ceux des chiens normaux.

Nous avons aussi déterminé l'indice de saponification, l'indice d'acides libres, l'indice d'iode sur les lipides totaux (celui-ci a été aussi calculé sur les acides gras totaux et sur les acides gras phosphatidiques).

L'indice de saponification et l'indice d'iode des acides gras phosphatidiques paraissent légèrement abaissés par rapport à ceux obtenus chez les chiens normaux.

TABLEAU XVIII

Numéro du chien	Rapport $\frac{\text{Acides gras phosphat.}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Insap. total}}{\text{Acides gras totaux}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Acides gras phosphat.}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Insapon. total}}{\text{Acides gras phosphat.}} \times 100$	Rapport $\frac{\text{Cholestérol total}}{\text{Insapon. total}}$
46	14,3	3,21	5,48	22,3	38,2	58,5
48	17,52	1,58	3,72	9,01	21,25	42,42
Moyenne donnée par Artom	19,17	2,40	4,71	12,20	23,86	51,50

TABLEAU XIX

N° du chien	Indice de Saponification	Indice d'acides gras libres	Indice d'iode sur les lipides totaux	Indice d'iode sur les acides gras totaux	Indice d'iode sur les acides gras phospha- tidiques
46	198	70	80,4	87,2	78,3
48	141	68	80,4	97,2	79,5

**III. --- Action de l'insuline sur les lipides hépatiques
et sur leurs const tuants
chez le chien totalement dépancréaté.**

Comme pour les chiens normaux deux séries d'expériences ont été faites ;

a) Les animaux étant anesthésiés à l'aide de morphine et de numal, les lipides totaux ont été déterminés avant et après injection de fortes doses d'insuline pendant une période de courte durée (12 heures environ).

b) Les animaux étant anesthésiés à l'éther nous prélevions aseptiquement une languette de foie et l'abdomen était ensuite refermé. L'effet de l'anesthésique ayant disparu les chiens recevaient de petites doses répétées d'insuline. Dans deux cas (expériences 48 et 57) du glucose était injecté en même temps que l'insuline.

L'action de cette hormone était contrôlée par des prélèvements de foie ; dans l'expérience n° 47 un des prélèvements à pu être effectué 60 heures après le début de l'expérience.

A — Influence de fortes doses d'insuline sur les lipides hépatiques et leurs constituants chez le chien dépancréaté anesthésié à l'aide de morphine et de numal.

Le protocole expérimental est calqué sur celui des expériences faites chez le chien normal anesthésié à l'aide de morphine et de numal (voir page 53).

Dans ces expériences le moment des prélèvements m'a été dicté par l'état général de l'animal et aussi par le taux de la glycémie. Chez certains chiens le taux de la glycémie n'a pas été déterminé au moment même des prélèvements, j'ai jugé inutile de le faire, car l'allure de la courbe du sucre sanguin et les conditions expérimentales permettent de connaître sa valeur avec suffisamment d'approximation.

ACTION DE L'INSULINE
CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ
EXPÉRIENCES

EXPERIENCE n° 37 :

L'animal (jeune) pèse 13,100 kg. ; il est dépancréaté en un seul temps le 4 Novembre 1936 ; la quantité d'insuline nécessaire pour le maintenir aglycosurique est de 15 unités d'Iloglandol (injecté matin et soir), son poids se stabilise à 11,200 kg.

Le 29 Novembre 1936 le chien reçoit la dernière injection d'insuline.

Le 30 Novembre 1936 on supprime le pain et le bouillon.

Examen des urines :

Le 2 Décembre 1936 :

Urines du matin Rapport $\frac{D}{N} = 3,69$

le chien est mis au jeûne après son repas du soir : 17 h.,

Le 3 Décembre 1936 Rapport $\frac{D}{N} = 2,7$

Date des prélèvements : Le 4 Décembre 1936 :

Poids de l'animal : 9,550 kg.

A partir de la suppression de l'insuline jusqu'au premier prélèvement de foie le chien a uriné 182,23 g. de glucose et a diminué de 1,650 kg.

Injection de morphine à 10 h. 25

Injection de numal à 11 h. 20

Le 1^{er} prélèvement de foie est effectué à 11 h. 45.

Entre le premier prélèvement et la fin de l'expérience le chien a éliminé 1,71 g. de glucose. Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe carré.

EXPÉRIENCE N° 37

Nombres d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Insuline Unités	Glycémie g. par litre	Eau p.100 de poids		Lipides totaux p. 100 de poids		Indice d'iode	Phosphore lipidique p. 100 de poids		Azote lipidique p. 100 de poids		Azote hydro- soluble p. 100 de poids		Azote extractif p. 100 de poids		Cholestérol p. 100 de poids	
			frais	sec	frais	sec		frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec
0		3,56	58,24	87,04	25,62	61,35	77	0,105	0,251	0,061	0,146	0,015	0,036	0,076	0,182	0,497	1,18
0,25	30																
2,40			54,38	87,48	32,59	71,37	64	0,109	0,239	0,063	0,138	0,017	0,037	0,080	0,175	0,569	2,24
5,00		3,19	61,42	86,53	24,56	63,61	73	0,091	0,236	0,051	0,132	0,011	0,029	0,062	0,161	0,465	1,20

EXPÉRIENCE n° 38 :

L'animal adulte pèse 15,850 kg. ; il est dépancréaté en un seul temps le 9 Novembre 1936. Grâce à une injection matin et soir d'Endopancrine de 15 unités la glycosurie est supprimée. Le poids de l'animal s'abaisse à 13,150 kg. le 2 Décembre 1936, puis s'élève à 13,750 kg. neuf jours après.

Le 11 Décembre 1936 on supprime les injections d'insuline ainsi que le pain et le bouillon après le repas du soir.

Examen des urines :

Le 14 Décembre 1936 présence de corps cétoniques dans les urines :

Acide acétyl-acétique	Réaction de Gerhardt :	positive
Acétone	Réaction de Legal :	positive.

$$\text{Le rapport } \frac{D}{N} = 3,78$$

Le 16 Décembre 1936 :

$$\text{rapport } \frac{D}{N} = 2,6$$

Date des prélèvements : Le 17 Décembre 1936.

Le chien est à jeun depuis 24 heures, il pèse 11,350 kg., et a diminué de 2,400 kg. depuis la suppression d'injection d'insuline. La glycémie est de 2,64 g. par litre.

Injection de morphine à 7 h. 55

Injection de numal à 8 h. 55

Le premier prélèvement de foie est effectué à 9 h. 45.

Tous les prélèvements ont été pris sur le lobe moyen gauche.

EXPÉRIENCE N° 38

Nombre d'heures le 1 ^{er} prélèvement	Insuline Unités	Glycémie g. par litre	Eau p. 100 de poids		Lipides totaux p. 100 de poids		Indice diète	Phosphore lipidique p. 100 de poids		Azote lipidique p. 100 de poids		Azote hydro-soluble p. 100 de poids		Azote extractif p. 100 de poids		Cholestérol p. 100 de poids	
			frais	sec	frais	sec		frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec
0		2,90	54,31	81,94	27,15	59,45	86,4	0,127	0,278	0,102	0,223	0,013	0,028	0,115	0,251	0,526	1,15
0,20	50																
2,10			55,01	84,57	26,79	59,47	82,2	0,108	0,240	0,098	0,217	0,013	0,029	0,111	0,246	0,390	0,866
5,20	85																
7,20		1,90															
8,05			59,17	83,72	23,88	58,26	80,6	0,102	0,249	0,079	0,193	0,013	0,031	0,092	0,224	0,376	0,921

EXPÉRIENCE n° 39 :

L'animal adulte pèse 20,350 kg., la pancréatectomie totale est effectuée en un seul temps le 18 Novembre 1936. Les jours suivants l'animal refuse de prendre sa nourriture, il vomit et a une température légèrement élevée ; on lui injecte de petites doses d'insuline.

Sept jours après l'opération le chien est complètement rétabli : il est alors maintenu aglycosurique grâce à une injection d'insuline matin et soir de 22 unités d'Endopancrine. Son poids s'équilibre autour de 17,500 kg.

Le 4 Janvier 1937 : dernière injection d'insuline à 9 heures du matin ; le pain et le bouillon sont supprimés le lendemain matin.

Date des prélèvements : Le 8 Janvier 1937.

Le chien est à jeun depuis 24 heures, il pèse 15,170 kg.

Le rapport urinaire $\frac{D}{N}$ est de 1,8

La glycémie est de 4,20 g. par litre

Injection de morphine à 8 h. 45

Injection de numal à 9 h. 45.

Le premier prélèvement de foie est fait à 10 h. 20.

(Tous les prélèvements hépatiques ont été effectués sur le lobe moyen gauche).

EXPÉRIENCE N° 39

— 97 —

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Insuline Unités	Glycémie g. par litre	Eau p. 100 de poids		Lipides totaux p. 100 de poids		Indice d'iode		Phosphore lipidique p. 100 de poids		Azote lipidique p. 100 de poids		Azote hydro-soluble p. 100 de poids		Azote extractif p. 100 de poids		Cholestérol p. 100 de poids	
			frais	sec	frais	sec			frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec
0		4,20	74,2	83,5	8,79	34,02	65,5		0,190	0,736	0,121	0,469	0,019	0,074	0,140	0,543	0,425	1,65
0,22	100	1,36																
5,20			72,7	79,3	6,07	22,22	73,9		0,156	0,571	0,117	0,428	0,019	0,070	0,136	0,498	0,280	1,03
7,35		0,65																
7,55			72,5	80,97	7,19	26,10	71,07		0,214	0,776	0,131	0,476	0,024	0,087	0,155	0,563	0,307	1,11
8,10																		
11,55		0,52																
12,15			72,9	81,1	7,28	26,86	66,7		0,146	0,538	0,082	0,302	0,041	0,151	0,123	0,453	0,312	1,15

EXPÉRIENCE n° 41 :

L'animal jeune (6 mois à un an) est maigre 9,960 kg., il est totalement dépancréaté le 7 Janvier 1937, et maintenu aglycosurique par une injection matin et soir de 30 unités d'insuline:

Le 31 Janvier 1937 le chien pèse 9,680 kg., l'insuline est supprimée à 11 h. 30 ; le pain et le bouillon 24 heures après.

Date des prélèvements : le 3 Février 1937.

L'animal est à jeun depuis 24 heures, son poids est de 8,260 kg.

Le rapport urinaire $\frac{D}{N} = 1,8$.

Glycémie = 4,11 g. par litre.

Injection de morphine à 8 h. 35

Injection de numal à 9 h. 35

Premier prélèvement de foie : 10 h. 20.

(Tous les prélèvements ont été faits sur le lobe moyen gauche).

[illegible]

EXPERIENCE n° 42 ;

Le 12 Janvier 1937 l'animal est totalement dépancréaté. Pour le maintenir aglycosurique on lui injecte le matin et le soir 16 unités d'Endopancrine.

Le 22 Février 1937 on fait la dernière injection d'insuline à 9 h. 40, et on supprime au repas du soir le pain et le bouillon.

Date des prélèvements : Le 24 Février 1937.

(La chienne est à jeun depuis 27 heures).

Le premier prélèvement de foie est fait à 11 h. 50 sous anesthésie à l'éther.

(Entre le premier et le deuxième prélèvement l'animal prend 200 g. de viande).

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Insuline Unités	Glycémie g par litre	Eau p. 100 de poids		Lipides totaux p. 100 de poids		Indice d'iode		Phosphore lipidique p. 100 de poids		Azote lipidique p. 100 de poids		Azote hydro-soluble p. 100 de poids		Azote extractif p. 100 de poids		Cholestérol p. 100 de poids	
			frais	sec	frais	sec			frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec
0			66,1	80,2	13,6	40,12	77,6	0,156	0,460	0,180	0,531	0,022	0,064	0,202	0,595	0,312	0,920	
46,35			65,4	82,4	16,2	46,82	72,00	0,151	0,436	»	»	0,015	0,043	»	»	0,347	1,002	
47,00		3,41																
48,10	20																	
50,45		4,25																
51,10	25																	
52,10		3,40																
52,40			65,7	79,4	13,20	38,42	72,00	0,142	0,443	0,141	0,411	0,015	0,044	0,156	0,455	0,307	0,894	

EXPÉRIENCE n° 43 :

Cet animal qui est maigre pèse 12,350 kg. ; la dépancréation totale est effectuée le 1^{er} Février 1937. On lui injecte à partir de cette date matin et soir 12 unités d'insuline. Après un léger amaigrissement ce chien augmente de poids et se stabilise à 10,600 kg. environ.

Le 8 Mars 1937 l'animal pèse 10,750 kg. et reçoit la dernière injection d'insuline à 17 h. 30 ; le lendemain matin le pain et le bouillon sont supprimés.

Date des prélèvements : le 12 Mars 1937.

Le chien est à jeun depuis 22 heures et ne pèse que 9,870 kg., sa glycémie est de 3,95 g. par litre.

Injection de morphine à 8 h. 45

Injection de numal à 9 h. 45

Le premier prélèvement de foie est fait à 10 h. 30.

(Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche)

Nombre d'heures après le 1er prélèvement	Insuline Unités	Glycémie g. par litre	Eau p. 100 de poids		Lipides totaux p. 100 de poids		Indice diode		Phosphore lipidique p. 100 de poids		Azote lipidique p. 100 de poids		Azote hydro-soluble p. 100 de poids		Azote extractif p. 100 de poids		Cholestérol p. 100 de poids	
			frais	sec	frais	sec			frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec
0			64,21	72,4	7,6	21,2	67,4		0,151	0,421	0,180	0,502	0,037	0,103	0,217	0,605	0,232	0,647
3,55		2,96																
4,20			69,8	78,8	8,45	27,97	70,1		0,147	0,486	0,172	0,569	0,041	0,136	0,213	0,705	0,251	0,831
4,40		2,91																
6,55		3,00																
7,10			67,2	79,2	9,32	28,42	68,2		0,161	0,491	0,174	0,530	0,039	0,118	0,213	0,648	0,248	0,756
7,30	80	2,95																
12,10		1,07																
12,30			68,08	77	8,51	26,63	70,5		0,157	0,491	0,163	0,510	0,047	0,147	0,210	0,657	0,270	0,845

EXPÉRIENCE n° 44 :

L'animal pèse 20,250 kg., il est dépancréaté en un seul temps le 13 Avril 1937. La dose d'insuline (Endopancrine) injectée matin et soir est de 45 à 50 unités.

Après une diminution considérable, le poids du chien arrive à se stabiliser autour de 16 kg.

Le 6 Mai 1937 : à 9 heures on fait la dernière injection d'insuline (20 unités), et le chien prend son dernier repas constitué par 250 g. de viande, 60 g. de pain et du pancréas cru.

Date des prélèvements ; le 7 Mai 1937.

Glycémie 4,19 g. par litre

Injection de morphine 9 h. 50

Injection de numal 10 h. 50

Le premier prélèvement de foie est effectué à 11 h. 30.

(Tous les morceaux de foie ont été pris sur le lobe gauche)

EXPÉRIENCE N° 44

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Insuline Unités	Glycémie g. par litre	Eau p.100 de poids		Lipides totaux p. 100 de poids		Indice d'iode	Phosphore lipidique p. 100 de poids		Azote lipidique p. 100 de poids		Azote hydro-soluble p. 100 de poids		Azote extractif p. 100 de poids		Cholestérol p. 100 de poids	
			frais	sec	frais	sec		frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec
0		4,19	70,9	79,4	7,19	24,66	58,6	0,127	0,436	0,114	0,311	0,035	0,120	0,149	0,511	0,270	0,926
0,25		4,87															
0,40	120																
5,40		0,385															
6,00																	
6,30	100		70,8	78,8	6,54	22,36	62	0,127	0,436	0,155	0,530	0,034	0,116	0,189	0,646	0,301	1,029
9,30		0,41															
9,50			71,8	79,3	6,33	22,40	64,3	0,128	0,453	0,125	0,442	0,011	0,039	0,136	0,481	0,283	1,001

EXPÉRIENCE n° 45 :

Ce chien est âgé (6 à 7 ans) il pèse 20,270 kg., lorsqu'il est dépancréaté le 16 Avril 1937.

Dix unités d'insuline injectées matin et soir maintiennent l'animal aglycosurique.

Date des prélèvements : le 14 Mai 1937.

L'animal pèse 14,970 kg. il est à jeun et sans injection d'insuline depuis 24 heures.

Injection de morphine 8 h. 30

Injection de numal 9 h. 40

Premier prélèvement de foie 10 h. 15

(Tous les prélèvements ont été effectués sur le lobe moyen gauche).

Interprétation des résultats

Chez les chiens dépancréatés depuis trois semaines et auxquels les injections d'insuline ont été supprimées cinq jours avant le premier prélèvement de foie nous trouvons en général un foie riche en lipides totaux. Cette élévation dépend de l'état initial de l'animal : si le chien est gras la surcharge graisseuse hépatique sera importante, au contraire s'il est maigre la quantité de lipides accumulée dans le foie sera faible. LOUBATIÈRES (51) a montré dans sa thèse que le taux du glycogène hépatique chez les chiens dépancréatés et privés d'insuline depuis cinq jours était toujours inférieur à 0,30 pour cent de poids frais.

Les injections d'insuline à fortes doses provoquent chez l'animal anesthésié à l'aide de morphine et de numal :

1°) une accumulation très notable de glycogène dans le foie (ce fait a été démontré par A. LOUBATIÈRES).

2°) une diminution des lipides totaux dans tous les cas, excepté pour le chien n° 41 qui a présenté un abaissement des lipides hépatiques après la première injection d'insuline, et une augmentation de 10,3 pour cent de poids frais après la seconde injection,

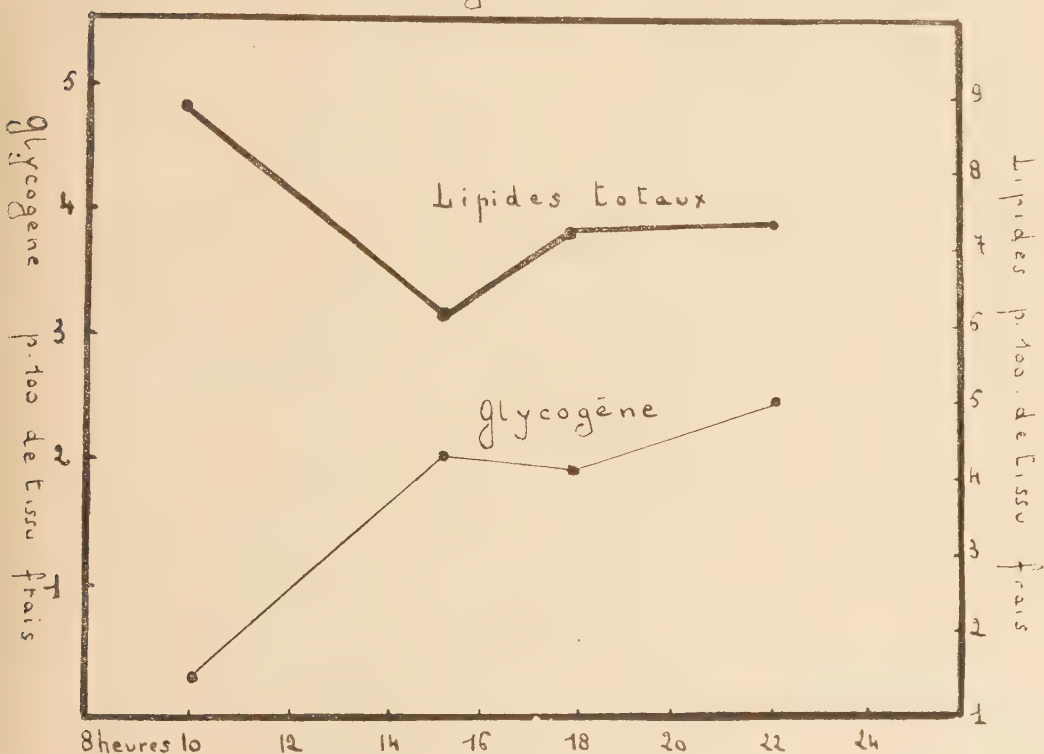
Nous avons rappelé les conclusions de A. LOUBATIÈRES pour essayer de voir s'il n'existe pas un rapport entre le métabolisme des glucides et celui des lipides.

Certains auteurs ont invoqué à l'appui de ce rapport quelques faits qui se traduisent par un antagonisme dans l'activité hépatique. Après la pancréatectomie LICHTMANN (45) voit l'ascension immédiate de la glycémie, celle de la lipémie ne se produisant qu'après six ou sept heures au moment où le taux du sucre sanguin atteint 240 à 300 milligrammes par litre. MIYASAKI (58) constate qu'une alimentation riche en graisses accroîtrait la teneur en lipides du foie et ferait baisser le taux du glycogène, cet effet étant contrarié par une addition de glucides à la ration. L'expérience de SHÆNFELD (67) complète et confirme celle de MIYASAKI (loc. cit.) « Vingt-quatre heures après le début d'un jeûne succédant à une

surcharge de graisses alimentaires, des lapins présentent une forte hyperglycémie due à l'éviction du glycogène hépatique par l'excès de graisses ».

Nos expériences viennent donc confirmer les travaux antérieurs. Elles montrent d'une façon directe (voir tableau n°XX et fig. I) la liaison qui existe entre le métabolisme des lipides et des glucides dans la glande hépatique. Si le taux du glycogène contenu dans le foie est nettement augmenté sous l'action de l'insuline, la quantité des lipides totaux de cette glande diminue dans de fortes proportions. (P. CRISTOL, L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES, P. MONNIER 17, a, b, c, d.). Nous n'avons pas trouvé comme VENDEG (71) une relation étroite entre ces variations, mais nous avons vu qu'une augmentation très importante de glycogène de 0,195 à 2 pour cent de

Fig. n° 1



Chien. n° 39

TABLEAU XX

Numéro du chien	Insuline Unités	Glycogène (d'après Loubatières) % de poids frais	Variations p. 100	Lipides totaux p. 100 de poids frais	Variations p. 100
37	30	0		25,62	
		0		32,59	+ 21
		0,13		24,56	<u>— 24</u>
38	50 85	0,16	+ 31	27,15	— 1,3
		0,21	<u>+ 485</u>	26,79	<u>— 10,8</u>
		1,23		23,88	
39	100	0,195	<u>+ 925</u>	8,79	<u>— 31</u>
		2		6,07	
	100	1,915		7,19	+ 18,4
		2,435	+ 27,1	7,28	+ 1,2
41	70 65	0,099	— 26	6,62	— 3,3
		0,073	<u>+ 738</u>	6,40	<u>— 15,6</u>
		0,612	+ 9	5,41	+ 10,3
		0,667	+ 14	5,97	+ 9,8
		0,762		6,62	
		0,067		13,6	
42	45	0,0745	+ 11	16,2	+ 19
		0,0635	— 15	13,2	— 18,5
		0,1035		7,6	
43	80	0,094	— 9	8,45	+ 10
		0,155	+ 64,9	9,32	+ 9,3
		1,072	<u>+ 591</u>		<u>— 8,7</u>
				8,51	

poids frais est accompagnée d'une diminution brusque des lipides de 8,79 à 6,07 pour cent de poids frais, tandis que pour une variation du taux du glycogène de 0,155 à 1,072 le taux des lipides est passé de 9,32 à 8,51 pour cent de poids frais.

Nos résultats indiquent aussi que des foies gras peuvent mettre en réserve du glycogène : le chien n° 38, dont la glande hépatique contenait 27,15 de lipides totaux pour cent de poids frais a pu accumuler en quelques heures, après une injection de 85 unités d'insuline, 1 g. de glycogène pour cent grammes de poids frais.

Les constituants lipidiques subissent sous l'action de l'insuline des variations assez importantes. On note d'une façon à peu près constante :

1°) Un abaissement du taux du phosphore lipidique qui est d'autant plus net que la diminution des lipides totaux est plus considérable.

2°) Une chute nette du taux du cholestérol (sauf dans le cas du chien n° 43),

3°) Des modifications de l'indice d'iode qui ne sont pas régulières.

Ces résultats montrent la relation qui existe entre le métabolisme des lipides totaux et celui des lipides phosphorés. J. HOUGET (34) en étudiant les phénomènes chimiques de la contraction musculaire s'était aperçu d'une telle liaison entre le métabolisme de ces deux groupes de substances. La mobilisation des lipides dans le sang s'accompagne toujours de mobilisation de phospholipides, de même que l'augmentation des lipides dans le foie est suivie d'une augmentation des graisses phosphorées. (Tableau n° XXI).

La diminution du taux des lipides totaux accompagnée de l'abaissement du phosphore lipidique et du cholestérol pose la question du transport des lipides. On a pensé à de multiples véhicules pour transporter les acides gras soit aux lieux de

leurs dépôts, soit aux lieux de leur utilisation (glycérol, cholestérol, phosphatides) leurs modalités pouvant varier suivant le sens du transport.

TABLEAU XXI

Numéro du chien	Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Insuline Unités	Phosphore lipidique p. 100 de poids frais	Cholestérol p. 100 de poids frais
37	0	»	0,105	0,497
	0,25	30	»	»
	2,40	»	0,109	0,569
	5,00	»	0,091	0,465
38	0	»	0,127	0,526
	0,20	50	»	»
	2,10	»	0,108	0,390
	5,20	85	»	»
	8,05	»	0,102	0,376
39	0	»	0,190	0,425
	0,22	100	»	»
	5,20	»	0,156	0,280
	7,55	»	0,214	0,307
	8,10	100	»	»
	12,15	»	0,146	0,312
41	0	»	0,142	0,310
	1,45	»	0,148	0,301
	2,10	70	»	»
	6,15	»	0,128	0,292
	8,10	65	»	»
	8,15	»	0,129	0,287
	11,55	»	0,132	0,264
42	0	»	0,156	0,312
	46,35	»	0,151	0,347
	48,10	20	»	»
	51,10	25	»	»
	52,40	»	0,142	0,307
43	0	»	0,151	0,232
	4,20	»	0,147	0,251
	7,10	»	0,161	0,248
	7,30	80	»	»
	12,30	»	0,157	0,270

Théophile CAHN et Jacques HOUGET (8) ont effectué des analyses de sang de toie et de muscles chez le chien au cours du travail musculaire intense, de l'hyperthermie, du jeûne et du

diabète pancréatique. Les résultats obtenus par ces auteurs permettent de penser que les trois états sous lesquels les acides gras existent dans le sang (graisses neutres, esters du cholestérol, phospholipides) correspondent aux trois types différents de transport des lipides : mise en réserve, mobilisation vers le foie, distribution aux tissus utilisateurs. SINCLAIR (66) a tout récemment constaté qu'après une alimentation à l'élaïdine les acides gras totaux des phosphatides contiennent de l'acide élaïdique à raison de 37 pour cent, ce qui constitue pour cet auteur une preuve indéniable du rôle de ces corps dans la mobilisation des acides gras. Les différences du taux de la lipémie soit naturelles entre individus, soit provoquées par une alimentation grasse montrent à BLOOR et HANSEN, WILSON et WILLIAMS que toutes les fractions lipidiques (glycérides, phosphatides et cholestérides) participent à peu près dans la même mesure à ces fluctuations, ce qui semble bien indiquer comme le concluent ces derniers auteurs que toutes les formes des lipides interviennent pour véhiculer les acides gras. Nos résultats paraissent confirmer cette opinion : chez le chien N° 39 les lipides totaux après une injection de 100 unités d'insuline passent de 8,79 à 6,07 pour cent de poids frais, le phosphore lipidique de 0,190 à 0,156, ce qui correspond à une diminution d'environ 0,850 pour cent de phospholipides, et le cholestérol de 0,425 à 0,285 pour cent, soit une disparition de 0,250 pour cent de cholestérides (si cet alcool est estérifié par l'acide stéarique par exemple), ces deux constituants lipidiques n'interviennent donc que pour la moitié dans l'abaissement des lipides totaux, le reste doit être probablement transporté par le glycérol. Ces six expériences nous ont donc permis grâce à la régularité des résultats obtenus, de montrer l'action de l'insuline sur les lipides hépatiques et leurs constituants chez les chiens dépancratés, mais aussi d'apporter quelques faits nouveaux sur les relations qui existent entre le métabolisme des glucides et des lipides.

Les expériences réalisées sur les chiens n°s 44 et 45 doi-

vent être classées à part, elles ne sont pas identiques aux premières et certains résultats obtenus sont différents.

Ces deux animaux ont été dépancréatés en un seul temps et traités de la même façon que les précédents, mais l'insuline a été supprimée 24 heures seulement avant le premier prélèvement de foie. On trouve ainsi dans la glande hépatique un taux initial de glycogène élevé 2,935 et 1,915 pour cent de poids frais, et un taux de lipides totaux légèrement supérieur à la normale 7,19 et 6,76 pour cent de poids frais.

L'injection d'insuline a provoqué une faible augmentation du glycogène hépatique du chien n° 44 et simplement arrêté chez le chien n° 45 la chute du taux de cette substance provoquée par l'anesthésie. Dans ces deux cas la teneur en lipides totaux du foie est sous l'action de l'hormone pancréatique nettement diminuée de 12 pour cent et de 9 pour cent, mais les constituants lipidiques ne subissent que de faibles variations dont on ne peut actuellement tenir compte. La mobilisation des acides gras s'opère peut-être dans ces deux expériences par l'intermédiaire du glycérol et ce qui paraît renforcer cette conclusion c'est que l'indice d'iode des lipides totaux subit une légère augmentation.

Toutes ces expériences extemporanées s'éloignent des conditions physiologiques normales, l'animal étant toujours sous l'effet de l'anesthésique. Il est possible que dans cet état l'action de l'insuline ne soit pas la même ; d'ailleurs il a fallu des doses très élevées de cette hormone pour obtenir, bien que l'animal soit au jeûne depuis plusieurs jours un abaissement de la glycémie et malgré une hypoglycémie très importante (0,400 g. par litre) nous n'avons jamais noté chez ces animaux des convulsions hypoglycémiques. C'est pour éviter cette cause d'erreur que nous avons réalisé un type d'expérience moins critiquable les injections répétées de petites doses d'insuline étaient faites sur le chien restant éveillé dans l'intervalle des prélèvements.

**B - Influence de l'insuline administrée à petites doses
sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants
chez le chien dépancréaté restant éveillé
dans l'intervalle des prélèvements et recevant
de petites doses répétées d'insuline**

Les animaux sont dépancrétés en un seul temps et traités comme il a été indiqué au début de ce chapitre (voir page 82) et l'alimentation et les injections d'insuline sont supprimées cinq jours avant le premier prélèvement. Le premier prélèvement de foie est effectué aseptiquement sous anesthésie à l'éther. Lorsque l'effet de l'anesthésique est dissipé, on fait des injections espacées d'insuline à petites doses (variant de 2 à 6 unités), l'action de cette hormone est contrôlée par le dosage de la glycémie et trente-deux heures après le premier prélèvement on en effectue un deuxième dans les mêmes conditions (aseptiquement et sous anesthésie à l'éther). Dès que les chiens se réveillent on injecte des doses d'insuline variant de 2 à 14 unités et en même temps une solution de glucose, ils mangent ensuite des morceaux de viande et boivent de l'eau glucosée ; l'administration d'insuline est continuée à petites doses et le dernier prélèvement de foie est fait 24 heures environ après le deuxième.

Ces deux expériences vont nous permettre d'étudier l'action de l'insuline sur les lipides totaux et sur leurs constituants, lorsque l'hormone pancréatique est administrée seule ou en même temps que du glucose.

EXPÉRIENCE n° 47 :

L'animal adulte pèse 23,500 kg, il est totalement dépancréaté en un seul temps le 8 Novembre 1937. Le chien est soumis au régime habituel (viande, pain, bouillon, pancréas cru, et quelques os) et maintenu aglycosurique, grâce à une injection matin et soir de 18 unités d'Endopancrine.

Le poids s'est stabilisé depuis 12 jours à 20,400 kg. lorsque le 3 Décembre 1937 on fait la dernière injection d'insuline à 9 heures ; on supprime le pain au repas du soir.

Le 4 Décembre 1937 : Poids de l'animal 19,930 kg.

Analyse des urines :

Le 6 Décembre 1937 (17 h.) Rapport $\frac{D}{N} = 3,33$

Depuis la suppression d'insuline l'animal a excrété 187,472 g. de glucose.

Le 7 Décembre 1937 Rapport $\frac{D}{N} = 2,7$

Réaction de Gehrhardt et de Legal fortement positives dans les urines du soir.

Date du premier prélèvement : le 8 Décembre 1937.

Le chien pèse 17,650 kg., il est à jeun depuis 39 heures et n'a pas reçu d'insuline depuis 111 heures.

Glycémie = 3,78 g. par litre (à 8 h. 40).

Anesthésie à l'éther à 9 h. 40.

Premier prélèvement de foie à 10 h. (Le foie est jaune, sa surface est cloutée).

Analyses effectuées pendant la durée de l'expérience : Les tableaux N° XXII et N° XXIII indiquent le taux du glucose sanguin et les résultats des analyses d'urine.

L'animal entre le deuxième et le troisième prélèvement a reçu quatre grammes de glucose. Le chien a en outre absorbé par voie buccale 180 g. de viande et de l'eau glucosée (environ 10 g. de glucose).

TABLEAU XXIII

Analyse des urines pendant la durée de l'expérience

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Volume c. m ³	Glucose g. par litre	Urée g. par litre	Azote total g. par litre	Rapport $\frac{D}{N}$	Rapport $\frac{S}{U}$
1,40	500	54,51	35,97	19,5	2,79	1,51
8	275	23,805	29,42	16,2	1,46	0,81
12,45	34	0	18,4	15,54	»	»
22,30	141	0	14,	8,95	»	»
31,10	630	0	14,2	8,95	»	»

Nota : Les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche, le chien n'a pas présenté de convulsions hypoglycémiques et est resté en excellent état durant toute l'expérience.

EXPÉRIENCE n° 49 :

L'animal adulte pèse 23,77 kg., il est dépancréaté totalement le 29 Janvier 1938 le lendemain la glycosurie est abondante. On injecte chaque jour matin et soir 39 unités d'insuline. Le poids de l'animal se stabilise aux environs de 19,500 kg.

Le 26 Février 1938 l'insuline est supprimée ; le lendemain le pain et le bouillon.

Analyse des urines ;

Le 27 Février 1938		quantité	800 cm ³
		glucose	88,5 g. par litre
		urée	40,15 g. — —
Le 28 Février 1938	matin	quantité	1.190 cm ³
		glucose	74,95 g. par litre
		urée	36,96 g. — —
	soir	quantité	560 cm ³
		glucose	68,14 g. par litre
		urée	24 90 g. — —
Le 1 ^{er} Mars 1938	matin	quantité	760 cm ³
		glucose	47,70 g. par litre
		urée	32,88 g. — —
	soir	quantité	600 cm ³
		glucose	36,34 g. par litre
		urée	18,23 g. — —
Le 2 Mars 1938	matin	quantité	885 cm ³
		glucose	27,25 g. par litre
		urée	13,59 g. — —
	soir	quantité	—
		glucose	27,26 g. par litre
		urée	13,02 g. — —

Date du premier prélèvement : le 2 Mars 1938.

Le chien pèse 16,940 kg. il est à jeun depuis 24 heures et n'a plus reçu d'insuline depuis 97 heures.

Glycémie : 3,91 g. par litre

Anesthésie à l'éther à 18 h. 40

Premier prélèvement de foie à 11 heures.

Analyses effectuées pendant la durée de l'expérience :

Les tableaux n° XXIV et n° XXV indiquent le taux de glucose sanguin et les résultats des analyses d'urine.

L'animal a reçu entre le deuxième et le troisième prélèvement 6 injections intra-veineuses d'une solution de glucose représentant au total 21,50 g. de glucose, il a en outre absorbé par voie buccale de l'eau glucosée (environ 14 g.)

TABLEAU XXIV

Dosage du glucose sanguin pendant la durée de l'expérience

Nombre d'h après le 1 ^{er} prélèvement	1	3,10	4,25	6,30	7,55	11,25	20,55	24	26,40	45,45	48
Glycémie g par litre...	4,91	4,99	4,49	3,71	3,01	2,015	1,48	0,85	1,02	2,23	0,95

TABLEAU XXV

Analyse des urines pendant la durée de l'expérience

Nombre d'h après le 1 ^{er} prélèvement	Volume cm ³	Glucose	Urée	Azote total	Rapport D
		g. par litre	g par litre	g. par litre	N
4,25	140	27,25	30	13,70	1,9
21,20	270	0	54,38	31,5	»

Ces deux observations sont assez démonstratives :

1°) Sous l'action de l'insuline les lipides totaux qui sont primitivement élevés diminuent de 38 et de 33 pour cent entre le premier et le deuxième prélèvement, mais entre le deuxième et le troisième l'abaissement des graisses n'est plus que de 11 et de 3,9 pour cent.

2°) Le taux du phosphore lipidique reste constant chez le chien n° 47 tandis qu'il diminue de 0,136 à 0,118 pour cent de poids frais dans l'expérience n° 49.

3°) L'indice d'iode des lipides totaux est constamment abaissé après les injections d'insuline. (LOUBATIÈRES a observé dans ces deux cas une augmentation considérable du taux du glycogène hépatique).

Les variations obtenues dans ces conditions expérimentales s'effectuent dans le même sens que celles que nous avons déjà observées, mais elles sont beaucoup plus importantes. (P. CRISTOL, E. HÉDON, A. LOUBATIÈRES et P. MONNIER 17. c.).

Ces deux expériences confirment donc nos résultats obtenus chez les chiens normaux soumis au jeûne pendant sept jours, et chez les chiens dépancréatés anesthésiés à l'aide de morphine et de numal. Nos constatations semblent indiquer aussi que l'administration simultanée de glucose et d'insuline arrête ou diminue l'intensité de la chute des lipides totaux. Pour mieux étudier cette action nous avons réalisé les deux expériences que nous allons décrire.

**C. Influence de l'administration du glucose
par voie buccale et intraveineuse
sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants
chez le chien dépancréaté restant éveillé
dans l'intervalle des prélèvements.**

De nombreuses expériences montrent que le glucose chez les êtres vivants peut se transformer en lipides, cette trans-

formation se faisant par deux moyens principaux et convergents.

1° La formation à partir du glucose de glycéról.

2° La formation à partir du glucose d'acides gras.

Dans les deux expériences suivantes nous avons étudié si l'ingestion et l'injection intraveineuse de glucose chez les animaux dépancréatés et sans insuline depuis plusieurs jours (trois à quatre jours) ne modifiaient pas les constituants lipidiques du foie.

EXPÉRIENCE n° 48 :

L'animal pèse 13,300 kg., il est dépancréaté en un seul temps le 22 Novembre 1937, et maintenu aglycosurique grâce à des injections matin et soir de 12 unités d'insuline ; son poids se stabilise à 11,570 kg.

Date du premier prélèvement le 20 Décembre 1937 : Le chien à jeun depuis 41 h. pèse 10 kg. ; la dernière injection d'insuline date de 121 heures ; depuis la suppression d'insuline l'animal a excrété 218,29 g. de glucose dans ses urines. Le premier prélèvement est effectué sous-anesthésie à l'éther à 10 h. 10 ; on lui injecte ensuite à deux reprises une solution contenant 2 g. de glucose, et il boit à des intervalles à peu près réguliers de l'eau glucosée (il a ainsi ingéré entre le premier et le deuxième prélèvement 54 g. de glucose). Le deuxième prélèvement est fait 24 heures après le premier ; quarante-cinq minutes plus tard on commence les injections de petites doses d'insuline (de 6 à 14 unités), on lui injecte aussi une solution contenant 2,20 g. de glucose, et il absorbe par voie buccale 9 g. de glucose. Le troisième prélèvement est fait 6 h. 25 après le deuxième.

Tous les prélèvements ont été effectués sur le lobe moyen gauche. (Les résultats des analyses d'urines émises pendant la durée de l'expérience sont réunis dans le tableau n° XXVI.

TABLEAU XXVI

Analyse des urines pendant la durée de l'expérience

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Quantité cm	Glucose g. par litre	Urée g. par litre	Azote total g. par litre	Rapport D/ /N	Rapport S/ /U
0,30	320	65,86	55,17	28,00	2,35	1,19
7,55	520	79,49	10	7,4	10,74	7,94
24,40	»	72,68	22,06	12,7	5,72	3,29
30,40	15	0	36,92	25,7	»	»

EXPÉRIENCE n° 57 :

L'animal pèse 9.270 kg., il est totalement dépancréaté en un seul temps le 19 Novembre 1938, son poids se stabilise aux environs de 8 kg. grâce à une injection matin et soir de 12 unités d'insuline.

Date du premier prélèvement : le 19 Décembre 1938, le chien pèse 7,550 kg. il est à jeun depuis 30 heures. Le premier prélèvement de foie est fait à 15 h. 30 sous anesthésie à l'éther ; ensuite on lui injecte à des intervalles à peu près réguliers des solutions contenant 10 g. de glucose et il reçoit ainsi de 16 h. 30 à 21 h. 30 soixante grammes de glucose. Pendant la nuit qui suit le prélèvement de 21 h. 30 à 8 h. du matin le chien boit 5 grammes de glucose dissous dans l'eau.

A 9 h.30 le second prélèvement de foie est fait, l'animal meurt 5 heures plus tard au moment où nous commençons les injections d'insuline.

Tous les prélèvements ont été effectués sur le lobe moyen gauche. (Les résultats des analyses d'urines émises pendant la durée de l'expérience sont réunis dans le tableau n° XXVII.

TABLEAU XXVII

Analyse des urines pendant la durée de l'expérience

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Quantité cm ³	Glucose g. par litre	Urée g. par litre	Rapport S/U
1 heure avant le 1 ^{er} prélèvement	93	68,14	56	1,21
2,45	90			
6,15	160	87,16	9,6	9,07
6,40	38	72,68	8,2	8,86
16,30 (Urines de la nuit)	45	90,86	9,6	9,46

EXPÉRIENCE N° 57

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Glycémie gr par litre	Eau p. 100 de poids		Lipides totaux p. 100 de poids		Indice d'iode	Phosphore lipidique p. 100 de poids		Azote lipidique p. 100 de poids		Azote hydro-soluble p. 100 de poids		Azote extractif p. 100 de poids	
		frais	sec	frais	sec		frais	sec	frais	sec	frais	sec	frais	sec
0	3,12	64,9	86,1	20,94	59,66	77,5	0,124	0,353	0,115	0,327	0,021	0,060	0,136	0,387
1	3,33													
2,21	5,96													
6	8,23													
17,10	8,62													
18		56,8	85,7	28,26	65,39	77,5	0,119	0,275	0,107	0,247	0,027	0,062	0,134	0,309

L'analyse des résultats obtenus nous permet de faire les constatations suivantes :

1°) La teneur en lipides totaux hépatiques est augmentée entre le premier et le deuxième prélèvement.

2°) L'indice d'iode et le phosphore lipidique subissent des variations peu importantes.

3°) « L'inondation » de l'organisme par le glucose (prouvée par la glycosurie et l'hyperglycémie).

Cette élévation des lipides totaux est-elle attribuable uniquement à l'absorption de glucose ? Il est difficile d'après ces expériences de répondre à cette question car l'augmentation des lipides hépatiques peut provenir soit du sucre ingéré et injecté, soit de la mobilisation des lipides de réserve, qui n'a pas été arrêtée par l'administration de glucose, chez l'animal dépancréaté ne recevant pas d'insuline.

Nous avons vu chez les chiens n° 58 et n° 60 (voir expériences) qu'après l'ablation du pancréas les lipides totaux s'élevaient pour le chien n° 58 de 5,44 à 17,33 pour cent de poids frais, soixante heures après la dépancréatation, et que cette augmentation était très importante 27 heures après l'opération chez le chien n° 60 (6,81 à 12,13 pour cent de poids frais).

Dans d'autres expériences MINKOWSKI ainsi que E. HÉDON (27 bis) montrent que chez un chien totalement dépancréaté et ne recevant pas d'insuline, le glucose *ordinaire* ingéré, est intégralement rejeté par les urines. D'autre part on sait que le quotient respiratoire d'un tel animal ne s'élève pas sous l'influence de l'absorption du glucose LAFON (41).

Ces deux faits indiquent la non utilisation du glucose ingéré. Dans ces conditions on peut admettre que le jeûne se prolonge même lorsque la quantité de glucose donnée à l'animal est importante. (Ce n'est pas toutefois l'opinion de SOSKIN et d'autres auteurs qui prétendent que l'animal dépancréaté peut utiliser une certaine quantité de glucose).

Il paraît donc plus logique d'après les faits que nous venons de relater de supposer que l'augmentation des lipides hépatiques, trouvée dans ces deux expériences provient surtout d'une mobilisation des graisses de réserve plutôt que d'une transformation du sucre « in situ », mais actuellement aucun fait précis ne permet d'être affirmatif.

Chez le chien n° 48 après le deuxième prélèvement de foie nous avons continué l'administration de glucose mais en même temps l'animal recevait entre le deuxième et troisième prélèvement une dose totale d'insuline de 24 unités ; dans ce cas, contrairement à ce que nous avons vu chez les chiens dépancréatés ne recevant pas de glucose, le taux des lipides hépatique n'a pas été modifié. Il semble donc que l'animal qui possède à sa disposition du glucose libre, commence par l'utiliser sous l'action de l'insuline avant de s'adresser aux lipides. A l'heure actuelle nous n'avons qu'un seul cas semblable, ce qui ne nous permet pas de donner des conclusions.

De telles expériences sont difficiles à réaliser, car dès que l'on donne par voie buccale ou intraveineuse du glucose à un chien dépancréaté il devient asthénique et réagit difficilement contre l'infection ; on se trouve ainsi dans de mauvaises conditions pour dissocier l'action de l'insuline sur le métabolisme des glucides et des lipides.

**D — Etude sur le même animal de l'effet
de la dépancréatation et de l'action de l'insuline
injectée pendant vingt-quatre heures,
à petites doses répétées vingt-sept heures
après l'opération. (1)**

Des expériences précédentes il semble se dégager les deux faits suivants :

(1) Ces dispositions expérimentales nous ont été dictées par l'état de l'animal et le taux de la glycémie.

1°) Si à un chien totalement dépancréaté, dont la plaie opératoire est cicatrisée et le poids stabilisé, on supprime l'insuline on constate généralement une élévation du taux des lipides hépatiques.

2°) Si on injecte alors de l'insuline on observe toujours un abaissement du taux des graisses du foie et du phosphore lipidique, ces diminutions étant beaucoup plus importantes si l'on opère, non plus sur des animaux anesthésiés à l'aide de morphine et de numal, mais sur des chiens anesthésiés à l'éther et restant éveillés pendant l'intervalle des prélèvements.

L'action de l'insuline sur les lipides hépatiques sera d'autant plus évidente que chez le même animal l'on constatera dans un premier temps l'enrichissement des graisses du foie après ablation totale du pancréas, et dans un second temps l'abaissement de ces substances sous l'effet d'injections d'insuline. Tels sont les résultats obtenus dans l'expérience suivante :

Le chien n° 60 est anesthésié à l'éther, on fait un premier prélèvement sur trois lobes hépatiques (moyen gauche, carré, moyen droit), ensuite la dépancréation totale. Vingt-sept heures après, un deuxième prélèvement sur les mêmes lobes est effectué ; dès que l'animal se réveille on injecte de l'insuline à petites doses pour le maintenir aglycosurique. Le troisième prélèvement est pratiqué vingt-quatre heures après le deuxième, dans les mêmes conditions.

ÉTUDE SUR LE MÊME ANIMAL
DE L'EFFET DE LA DÉPANCRÉATATION
ET DE L'ACTION DE L'INSULINE



RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

EXPÉRIENCE n° 60 :

Après la dépancréatation (l'animal restant à jeun et sans insuline) nous trouvons :

1^o) Une augmentation très nette des lipides totaux qui varie selon les lobes étudiés de 76,5 à 105,7 p. 100.

2^o) Une élévation du phosphore lipidique de 21,3 ; 23,9 ; et 25,3 p. 100, pour les lobes moyen gauche carré, et moyen droit.

3^o) L'indice d'iode des lipides totaux subit une très légère augmentation.

4^o) La teneur en eau du foie diminue.

Les injections d'insuline à petites doses répétées modifient la teneur et la constitution des lipides totaux hépatiques de la façon suivante :

1^o) Une diminution importante des graisses du foie de 33,6 ; 20,9 ; et 23,6 p. 100, pour les lobes moyen gauche, carré et moyen droit.

2^o) Un abaissement du phosphore lipidique de

47,3 p. 100 pour le lobe moyen gauche

44 — — pour le lobe carré

59,9 — — pour le lobe moyen droit.

3^o) L'indice d'iode est très légèrement augmenté.

4^o) La teneur en eau du foie augmente. (Le glycogène a été étudié sur cet animal par A. LOUBATIÈRES qui a observé sous l'effet de l'ablation du pancréas une diminution de cette substance et après injection d'insuline une augmentation).

Cette expérience confirme les résultats que nous avons obtenus dans les observations précédentes, mais les effets de la suppression du pancréas et l'action de l'insuline étant étudiés sur le même animal, et les variations observées pour les lipides totaux et le phosphore lipidique étant très importantes nos conclusions deviennent plus précises.

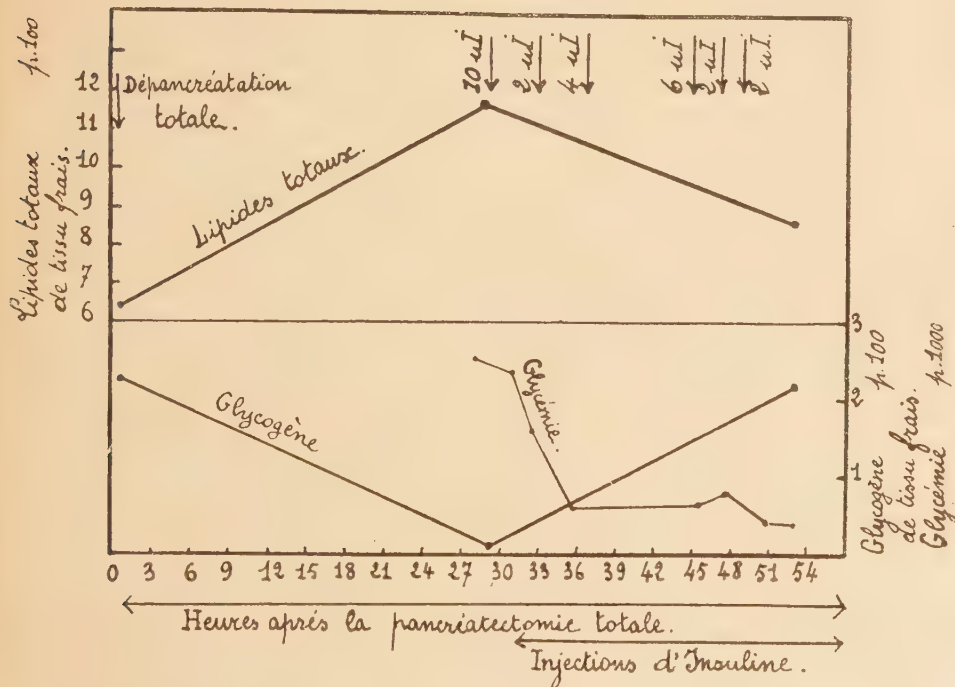
TABLEAU XXVIII

Nombre d'heures après le 1 ^{er} prélèvement	Insuline Unités	Glycémie g. par litre
0 (1 ^{er} prélèvement)		
27 (2 ^{me} prélèvement)		
27,15	10	2,50
28,45		2,44
30,00		1,53
31,00	2	
33,55		0,62
34,40	4	
13,00	6	
44,50		0,70
52,50	2	
54,00	2	
54,45		0,46
57,05		0,42
57,20 (3 ^{me} prélèvement)		

EXPÉRIENCE N° 60

Lobe	Moyen gauche			Carré			Moyen droit		
Prélèvements	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>Teneur en eau.</i>									
p. 100 de poids frais	70,2	67,4	71,61	71,1	68,6	71,04	69,8	69	71,07
p. 100 de poids sec	77,3	80,1	80,8	77,4	80,9	80,6	77,1	81,6	80,9
<i>Lipides totaux</i>									
p. 100 de poids frais	6,81	12,13	8,05	5,55	11,42	9,03	6,87	12,03	9,19
p. 100 de poids sec	24,51	37,20	28,35	19,20	36,40	31,18	22,73	38,80	31,76
<i>Indice d'iode..</i>	76,3	77,5	81,3	76,9	77,6	80,1	77,6	79	77
<i>Phosphore lipidique</i>									
p. 100 de poids frais	0,213	0,264	0,139	0,215	0,261	0,146	0,213	0,267	0,131
p. 100 de poids sec	0,767	0,809	0,489	0,744	0,83 2	0,504	0,704	0,861	0,452

FIGURE II



EXPÉRIENCE N° 60. — Variations de la glycémie, du glycogène et des lipides totaux hépatiques.

1° Après dépancréatation totale du chien n° 60. 2° Après injections de petites doses d'insuline. uI = Unités d'Insuline.

CHAPITRE IV

LA TRANSFORMATION DES LIPIDES EN GLUCIDES

Pendant que nous étudions l'action de l'insuline sur les lipides du foie du chien et sur leurs constituants, le Docteur A. LOUBATIÈRES dosait le glycogène dans cet organe. Nous avons ainsi remarqué que chaque fois que sous l'action de l'hormone pancréatique le glycogène augmente nettement, les lipides hépatiques diminuent. Cette constatation pose le problème de la transformation des lipides en glucides.

On trouve à ce sujet des discussions interminables ; pour situer nos recherches dans ce débat nous examinerons successivement : si la transformation des lipides en glucides est possible du point de vue chimique et quelles sont les différentes hypothèses émises pour ou contre une glycoformation à partir des lipides.

I. — La transformation des lipides en glucides envisagée du point de vue chimique.

GEELMUYDEN formule trois hypothèses :

a) Par désaturation, la molécule d'acide gras se divise en plusieurs molécules ayant six atomes de carbone qui seront oxydées ensuite en sucres. Afin que la rupture se fasse à des

endroits convenables il faut que les doubles liaisons des acides gras saturés changent de position dans la molécule. LEATHES croit à un tel changement et des réactions semblables du point de vue chimique sont possibles.

b) La molécule d'acide gras se divise en de nombreuses petites molécules ne contenant que deux à quatre atomes de carbones (acide acétique ou corps cétoniques) qui sont ensuite synthétisées en sucre.

c) Les produits résultant de la dégradation des acides gras se combinent avec des composés provenant de la désamination des acides aminés pour donner comme résultat définitif des glucides.

A l'appui de ces hypothèses GEELMUYDEN n'apporte aucun fait expérimental. VERKADE (72) après avoir étudié la dégradation des acides gras envisage la possibilité d'une transformation des lipides en glucides.

VERKADE admet que les acides gras subissent une ω oxydation sur le carbone distal du carboxyle. Les acides dicarboxylés ainsi formés peuvent subir une double ω oxydation ; on arrive finalement à l'acide succinique : « Avec l'acide succinique comme produit intermédiaire, la suite des réactions est probablement la suivante :

acide gras $\rightarrow$ acide succinique $\rightarrow$ acide fumarique $\rightarrow$
acide malique $\rightarrow$ acide oxalacétique $\rightarrow$ acide pyruvique $\rightarrow$?
sucre, respectivement glucogène ».

Il semblerait donc que la possibilité de la transformation des lipides en glucides ne puisse plus être discutée du point de vue chimique.

La transformation des lipides en glucides par les mammifères:

L'utilisation des graisses alimentaires par le travail musculaire est bien connue et il suffit de rappeler que l'esquimaux qui se nourrit de viande et de graisse fournit autant de travail

que le chinois dont l'alimentation est constituée par du riz. Pour expliquer cette utilisation certains auteurs admettent la transformation préalable des lipides en glucides au niveau du foie. Les recherches classiques de CHAUVEAU sur la consommation du sucre du sang par le muscle au repos et en activité, et celles de MORAY et DUFOUT (1892) ont été le point de départ de nos idées actuelles sur le métabolisme du muscle.

Un autre argument de valeur à l'appui de la théorie de la conversion nécessaire des graisses en glucides est le suivant : la consommation du sucre par les organes isolés d'un animal dépancréaté est aussi forte que celle des organes isolés d'un animal normal. Telles sont les conclusions des recherches sur le cœur isolé de STARLING et KNOWLTON (1913), de E. J. LESSER (1920) sur la musculature périphérique in situ ou isolée, et aussi celles de VERZAR et KRAUS (1914) sur l'intestin isolé.

Pour d'autres auteurs le glucose n'est pas l'aliment exclusif du muscle et des expériences récentes laissent supposer que « le muscle est assez bon chimiste pour utiliser directement les graisses à l'état de repos ou d'activité ».

G. LAFON (42) en 1913 a le premier soutenu que les lipides sont utilisés directement par le muscle au même titre que le glucose. Ces recherches ont été effectuées comme celles de CHAUVEAU et de KAUFMANN sur le muscle releveur de la lèvre supérieure du cheval au repos et pendant la mastication. D'après cet auteur les lipides du sang disparaissent comme le glucose sanguin dans le muscle au repos et en plus grande quantité dans le muscle en activité. Cela, à notre avis ne peut constituer une preuve, car il peut y avoir simplement une transformation des graisses dans le muscle et non leur combustion.

Pour montrer l'utilisation directe TAKANE (1926) a étudié la respiration du muscle isolé par le micro-respiromètre de BARCROFT-WARBURG et a ainsi déterminé le bilan glucidique du diaphragme du rat ; il a constaté que pour cent parties d'oxy-

gène consommé 20 à 50 correspondent aux glucides disparus et 15 à l'acide lactique. Comme d'autre part d'après la quantité d'ammoniaque libérée, 10 pour cent seulement des calories pouvaient provenir des protéines, il s'en suit que le reste de l'oxygène utilisé a été réalisé pour l'oxydation des graisses.

Le quotient respiratoire du muscle, du rein et d'autres organes de chiens normaux a été étudié par RICHADSON, SHOER et LÆBEL : ce rapport a varié dans leurs expériences entre 0,76 et 0,96, ce qui signifie d'après ces auteurs que les graisses prennent une part égale à celles des glucides dans le métabolisme des tissus.

Citons encore à l'appui de l'utilisation directe des lipides par le muscle les expériences de HIMWITCH et CASTLE (32) pour le muscle au repos, de HIMWITCH et ROSE (33) pour le muscle en activité, et celles de OCHOA (60) et MEYERHOF (56) qui ont montré que le muscle de grenouille dont les réserves glucidiques sont épuisées en provoquant les convulsions insuliniques était encore capable de fournir une quantité importante de travail.

D'après MEYERHOF la respiration du muscle au repos n'est alimentée que pour une faible part par la consommation en glucides, et les substances non glucidiques sont utilisées dans le travail comme le glucose.

Tous ces travaux semblent donc admettre l'utilisation directe des lipides par les tissus et en particulier par le muscle, mais si l'on considère l'étude chimique de la contraction musculaire selon les derniers travaux de PARNAS on ne voit pas le rôle joué par ces substances.

Les expériences réalisées sur des organes isolés ne peuvent à notre avis constituer une preuve irréfutable dans la genèse des glucides à partir des protides ; un organe isolé peut perdre une de ses fonctions qui dépendrait d'un certain apport de sang, de lymphe, d'un influx nerveux, ou de la coopération d'autres organes.

Aucune réponse affirmative ne pouvant être donnée à la question : le muscle peut-il utiliser directement les lipides ? les

auteurs ont essayé de trouver des preuves de la formation des glucides à partir des lipides par l'étude du quotient respiratoire, du rapport $\frac{\text{dextrose}}{\text{azote}}$ par la perfusion hépatique, et par l'ingestion de certains acides organiques.

Etude du quotient respiratoire

La conversion des lipides en glucides devrait entraîner une forte consommation d'oxygène (les graisses contenant beaucoup moins d'oxygène que les sucres), et il devrait en résulter un abaissement du quotient respiratoire $\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$ au-dessous de 0,7 (quotient respiratoire de la combustion des graisses).

L'étude du quotient respiratoire n'a pas permis d'obtenir la preuve cherchée.

REGNAULT et REISET (1849) avaient signalé sur les animaux hibernants un quotient respiratoire très bas (0,41) ainsi que PEMBREY (1901) (0,51), mais il faut semble-t-il attribuer ces résultats à l'insuffisance des techniques car d'après les recherches de NAGAI et de HARI (1909) il est seulement un peu inférieur à 0,7. L. HÉDON a trouvé chez la marmotte en sommeil hibernant profond un quotient respiratoire très peu inférieur au quotient de combustion des graisses. Chez les homéothermes normaux le quotient respiratoire ne s'abaisse pas au-dessous de 0,7 ; il en est de même chez les chiens dépancrétés ou phloridzinés laissés à jeun.

Chez l'animal « complètement phloridziné » ce rapport n'est pas inférieur à 0,69 et ne dépasse pas 0,71, chez le chien dépancrété les chiffres varient le plus souvent entre 0,67 et 0,74 [LAFON (loc.cit.) : 0,71 — 0,75 ; FALTA 0,68 — 0,72 ; L. HÉDON 0,70 et plus ; CHAIKOFF et MACLEOD 0,68 — 0,70] ; cependant LUSK a trouvé dans quelques cas un quotient respiratoire inférieur à 0,67.

L'établissement du quotient respiratoire ne peut d'après GEELMUYDEN donner des résultats intéressants. « Il est sans importance de savoir si la combustion des glucides, des lipides et des protides donne directement CO_2 , H_2O et de l'urée, ou si ces corps avant la combustion définitive sont d'abord transformés en produits intermédiaires, car si ceux-ci brûlent complètement au moment où l'on détermine le quotient respiratoire le résultat obtenu sera toujours un quotient respiratoire indiquant la combustion des substances de départ, jamais des produits intermédiaires; mais si le produit intermédiaire est emmagasiné dans l'organisme pendant plus longtemps que ne dure l'établissement du quotient respiratoire, celui-ci peut s'élever au-dessus ou même s'abaisser au-dessous de 0,707 ».

En résumé la formation de glucose à partir des acides gras provenant des lipides n'a pu être démontrée par l'étude du quotient respiratoire.

$$\text{Etude du rapport } \frac{D}{N} = \left(\frac{\text{dextrose}}{\text{azote}} \right)$$

Chez les diabétiques ou chez les animaux dépancratés on a déterminé le rapport $D/N : 100$ g. de protéines contenant 16 g. d'azote et fournissant environ 58 g. de glucose qui sont excrétés par l'urine des diabétiques, le rapport D/N doit donc être assez fixe; d'après MINKOWSKI 2,8 chez le chien dépancréaté et d'après Lusk il est chez le chien phloridziné de 3,6. Si ce rapport augmentait notablement après un repas riche en graisses ou chez un animal dont les réserves en lipides sont abondantes on pourrait admettre la conversion partielle de ces substances en glucose.

Certaines expériences semblent démontrer que le rapport D/N reste constant dans le diabète pancréatique et phloridzinique et que l'ingestion de quantités croissantes de graisses est sans action sur la quantité de sucre excrété. Ce résultat ne prouve rien pour ou contre cette théorie. Quand on donne à un

organisme des quantités croissantes d'albumines, il les dégrade toujours et par conséquent s'il est diabétique il en tire et il en excrète des doses croissantes de glucose à mesure que s'élève la quantité d'albumine ingérée. Mais on ne peut pas forcer un organisme à dégrader des quantités croissantes de graisses car c'est toujours en dernier lieu que les êtres vivants s'adressent à cet aliment. « Pour forcer un diabétique nourri de matières protéiques et de graisses à dégrader plus de lipides il faut lui supprimer une partie de ses albumines, mais alors on fait baisser la quantité de sucre urinaire et cette diminution masque l'augmentation qui peut-être provient en même temps d'une production de sucre à partir de ce surplus de graisse détruite » (A. MAGNUS LÉVY).

GEELMUYDEN explique la constance de ce rapport en supposant que la formation de glucides à partir des lipides et leur combustion s'élève et s'abaisse proportionnellement au métabolisme des matières protéiques ; cet auteur admet que la glycoformation à partir des graisses par suite de sa faible intensité et de sa lenteur reste sans influence sur la constance du rapport D/N. D'autres travaux au contraire, faits par CHAIKOFF (1927), MACLEOD et MARKOWITZ (1926) et L. HÉDON (1929), sont favorables à la théorie de la conversion, mais, l'ignorance de l'état des réserves en glycogène de l'animal ne permet pas d'attribuer à ces recherches une valeur démonstrative.

GEELMUYDEN pense que pour démontrer la glycoformation à partir des lipides il faut que le rapport D/N dépasse 6,4 et il ajoute : « Il est incontestable que l'on trouve dans le diabète sucré des valeurs de D/N dépassant ce chiffre ».

HESSE étudiant deux diabètes graves s'est aperçu qu'une alimentation pauvre en albumine et riche en graisse conduit aux valeurs de 7,76 et 9,6 pour l'un et de 11,64 pour l'autre.

BERNSTEIN, BOLAFFIO et VON WESTENRICK montrent que pendant trente sept jours d'observation chez un même sujet la

valeur moyenne du rapport D/N a été de 6,3, et qu'un apport important de graisse a donné les valeurs de 8,4 ; 8,7 et 10,7.

De même, ASCOLI a obtenu pour une expérience d'une durée de trente trois jours une moyenne de 7,3 avec des valeurs moyennes de 11,4 et de 11,1 pour des périodes isolées de quatre et de six jours, et on connaît encore d'autres observations analogues.

Malgré ces observations qui paraissent être en faveur d'une conversion des lipides en glucides, l'accord n'est pas réalisé car il semble bien que la détermination du rapport D/N ne puisse pas être considérée comme une preuve formelle de cette transformation.

L. HÉDON a étudié le rapport D/N et le quotient respiratoire chez des chiens totalement dépancréatés et pour essayer de dissocier la glyconéogénie et la combustion du sucre il a injecté aux animaux de la phloridzine et de l'adrénaline. Dans ces conditions le rapport D/N a été très élevé atteignant 13 et même 14,7 et la mesure des échanges gazeux a donné un quotient respiratoire de 0,648. La coïncidence d'un rapport D/N très élevé et d'un quotient respiratoire notablement inférieur au quotient de combustion des graisses est un argument en faveur d'une formation de sucre aux dépens de substances non azotées et pauvres en oxygène. Mais la complexité des conditions expérimentales interdit à l'auteur des conclusions définitives.

Relation entre les lipides et les glucides dans le foie perfusé

DONALD et GREGG ont étudié la perfusion du foie d'animaux soumis à une alimentation riche en lipides ; ils ont pu mettre en évidence les faits suivants :

a) Diminution du taux des glucides de 11,9 mg. pour cent grammes de foie et par heure.

b) Diminution des lipides totaux de 55,7 mg. pour cent grammes de foie et par heure.

c) Production rapide d'urée, d'azote ammoniacal et de glucose sanguin ; constance marquée des acides gras du sang.

Mais par suite des variations inhérentes à un tel système non physiologique les auteurs concluent eux-mêmes qu'il est impossible d'employer un tel procédé pour démontrer la néogénèse des glucides à partir des acides gras sur une base quantitative.

En perfusant les foies d'animaux phloridzinés, donc pauvres en glycogène, au moyen de sang défibriné additionné de lécithine en émulsion fine, JOST (37) a constaté dans le liquide perfuseur une augmentation de glucose qui se serait formée aux dépens des acides gras de la lécithine. Ces conclusions ne sont pas acceptées par YRIART qui pense que la faible augmentation du glucose observée peut être due au glycogène restant dans le foie.

Ingestion d'acides organiques ou de lipides

PONSFORD et I. SMEDLEY-MACLEAN, pensent que l'addition d'acide succinique et malique à une ration pauvre en glucides conduit chez le rat normal à un accroissement du taux du glycogène, tandis que l'action de l'acide acétique ne paraît pas absolument démontrée pour R. STOR.

Ce même auteur a indiqué que chez le rat à jeun l'ingestion du butyrate de sodium en présence de quantités minimales de glucose (0,1 g.) provoque la formation d'un dépôt de glycogène hépatique supérieur à celui observé chez les animaux ne recevant que 0,1 g. de glucose.

L'acide butyrique est donc d'après STOR glycoformateur, ce qui est un argument en faveur de la transformation des acides gras en glucides par l'intermédiaire de cet acide.

L'administration d'acide propionique d'après H. C. ECKSTEIN (22) entraîne une augmentation du glycogène hépati-

que chez le rat blanc sans que puisse être invoquée une mobilisation de glycogène d'autres tissus.

Le maintien de la glycémie dans le jeûne prolongé a été considéré comme un argument de valeur en faveur de la transformation en glucose des acides gras provenant des graisses, la chute progressive de la glycémie jusqu'à la mort commençant précisément dès que les réserves de graisses sont épuisées. L. HÉDON insiste sur le fait que les chiens dépancréatés, privés d'insuline et au jeûne hydrique, meurent de consommation lorsqu'ils ont utilisé toutes leurs graisses de réserve et ils cessent d'être glycosuriques vingt-quatre heures avant la mort.

Mais cet argument de la constance de la glycémie paraît, pour certains auteurs, discutable depuis que l'on sait que dans le jeûne prolongé l'organisme utilise mal le glucose qui lui est offert (diabète du jeûne). L'inaptitude de l'animal inanitié à brûler le glucose et son peu de tolérance pour les glucides semblent démontrer pour ces auteurs que l'animal s'est habitué à utiliser directement les acides gras et qu'il sait se passer de glucose comme combustible.

Pourquoi ne pas admettre plutôt que chez les animaux à l'état de jeûne il y a hypoinsulinémie, et que le pancréas ne réagit pas spontanément lorsqu'on injecte du glucose ; le sucre ne pouvant être utilisé est alors éliminé par les urines. Cette hypothèse a été émise par STRAUB et c'est aussi celle de GEELMUYDEN.

Un autre fait bien connu et vraiment remarquable qui laisse supposer la non-transformation des acides gras en glucose est le suivant : alors que la glycosurie d'un animal complètement diabétique (dépancraté ou phloridziné) dépend quantitativement du glucose ingéré et augmente proportionnellement à la quantité d'azote excrétée provenant des protéines alimentaires, cette élimination de sucre urinaire n'est pas modifiée par absorption d'un repas riche en lipides (VON MERING, 1888-1889 ; MORITZ et PRAUNITZ 1890 ; LUSK, 1901 ; G. LAFON, 1906 ; F. MAIGNON, 1908).

Toutefois SOSKIN, en donnant à des chiens dépancréatés, privés d'insuline et au jeûne depuis cinq jours, 50 grammes de graisse additionnée de lipase, ou de lécithine a obtenu un accroissement de la glycosurie dont le glycérol contenu dans les lipides ingérés ne pouvait rendre compte. Comme l'excrétion azotée n'était pas augmentée l'auteur estime que ces expériences plaident en faveur d'une glyconéogénie aux dépens des acides gras.

Tous les travaux que nous venons d'analyser ne peuvent démontrer d'une façon irréfutable la transformation des lipides en glucides, et il semble aussi que les partisans de la non conversion n'apportent aucun fait expérimental décisif à l'appui de leur théorie.

En rapprochant nos résultats de ceux obtenus par A. LOUBATIÈRES sur les mêmes animaux on voit qu'il existe une relation entre le taux du glycogène et les lipides totaux contenus dans le foie :

1°) Si l'on supprime le pancréas à un animal le glycogène hépatique disparaît tandis que les lipides totaux augmentent.

2°) Si l'on injecte de l'insuline le glycogène s'accumule dans le foie et les lipides totaux diminuent.

L'augmentation du glycogène ne peut pas être complètement expliquée par la mobilisation de cette substance contenue dans les autres tissus et notamment dans le muscle, car sous l'action de l'insuline la diminution du taux du glycogène musculaire est faible ; cette formation du glycogène n'est pas due à la dégradation des protéines hépatiques qui paraissent dans nos expériences ne subir aucune variation importante.

Si nous n'apportons aucune preuve directe de la glyconéogénèse à partir des lipides il semble néanmoins que nous jetons dans ce débat de nouvelles présomptions pour la possibilité d'une telle conversion. Et d'ailleurs comment expliquer les

deux constatations suivantes si ce n'est en admettant la possibilité de la transformation des lipides en glucides :

1°) L'accumulation rapide et importante des lipides dans le foie dès la suppression du pancréas.

2°) La diminution des lipides hépatiques et la formation du glycogène sous l'action de l'insuline ; cette diminution ne se produisant pas si l'on injecte en même temps que cette hormone du glucose.

Nos expériences en ce qui concerne cette conversion ne nous permettent pas de donner des conclusions, nous apportons seulement dans cette question si controversée un argument complémentaire que nous reconnaissons à la vérité sans valeur absolument probante.

D'autres recherches sont donc encore nécessaires pour élucider le mode d'action de l'insuline et pour démontrer la possibilité d'une transformation des lipides en glucides.

Nos expériences apportent toutefois quelques précisions sur les relations qui paraissent exister entre les transformations que subissent ces deux catégories de substances dans le foie.

RÉSUMÉ et CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'ablation du pancréas est suivie chez le chien d'une mobilisation des 'graisses de réserve qui se traduit par une accumulation des lipides hépatiques.

Pour expliquer ce dépôt de graisse dans le foie plusieurs hypothèses ont été émises (suppression de la sécrétion externe, de la sécrétion interne du pancréas ou de substances contenues dans cet organe notamment de la choline).

Ce travail a eu pour but l'étude de l'action de l'insuline sur les lipides hépatiques du chien et sur leurs constituants dans diverses conditions expérimentales.

Pour réaliser ces recherches nous avons :

a) Prélevé à plusieurs reprises de petits fragments de foie à l'aide du bistouri électrique ; cet acte chirurgical est très bien supporté par l'animal.

b) Choisi des techniques de dosages permettant de suivre avec le maximum d'approximation sur de minimes portions de la glande l'évolution des lipides et de leurs constituants au cours des diverses expériences réalisées. Grâce à ces techniques les faits suivants ont pu être mis en évidence :

I. Chez le chien normal :

a) Une composition moyenne peut être établie pour servir de témoin valable pour tout animal placé dans les mêmes conditions expérimentales.

b) Chez le chien normal anesthésié à l'aide de morphine et de numal et placé dans les conditions de jeûne de post-ab-

sorption les injections de fortes doses d'insuline n'entraînent sur les lipides totaux et sur leurs constituants que des modifications en général peu importantes et pouvant se produire dans un sens opposé. Ces conditions expérimentales ne nous ont pas paru favorables pour mettre en évidence l'action de l'insuline, les résultats obtenus étant discordants et les variations constatées de faible importance.

c) Par contre chez un chien normal soumis à l'inanition prolongée et restant éveillé en dehors des prélèvements pendant la durée de l'expérience, les injections d'insuline ont provoqué dans toutes nos expériences :

1°) Une augmentation de la teneur en eau de l'organe.

2°) Une diminution des lipides totaux (qui sont primitivement élevés), du phosphore lipidique et de l'indice d'iode.

II. Chez le chien totalement dépancréaté.

Les chiens dépancrétés depuis trois semaines et auxquels on supprime les injections d'insuline cinq jours avant l'expérience présentent un foie riche en graisses, mais l'infiltration lipidique de cette glande est très variable, elle paraît dépendre de l'état physiologique initial de l'animal et du temps écoulé depuis la suppression de l'insuline.

L'augmentation des lipides totaux porte exclusivement sur les acides gras non phosphatidiques, il s'ensuit que certains indices lipocytiques du foie des chiens dépancrétés présentent des variations profondes par rapport aux indices correspondants des chiens normaux.

Chez le chien dépancréaté et anesthésié à l'aide de morphine et de numal pendant toute la durée de l'expérience les injections de fortes doses d'insuline sont suivies d'une diminution du taux des lipides totaux et d'une augmentation du taux du glycogène. Les constituants lipidiques subissent sous l'action de l'hormone pancréatique des variations assez importantes qui sont :

1° *Un abaissement du taux du phosphore lipidique qui est d'autant plus net que la diminution des lipides totaux est plus considérable,*

2° *Une chute nette du taux du cholestérol,*

3° *Des modifications de l'indice d'iode qui ne sont pas régulières.*

Si le chien reste éveillé entre les prélèvements, ceux-ci étant effectués sous anesthésie à l'éther de brève durée et si l'on injecte de petites doses répétées d'insuline les modifications observées s'effectuent dans le même sens que précédemment mais sont beaucoup plus importantes.

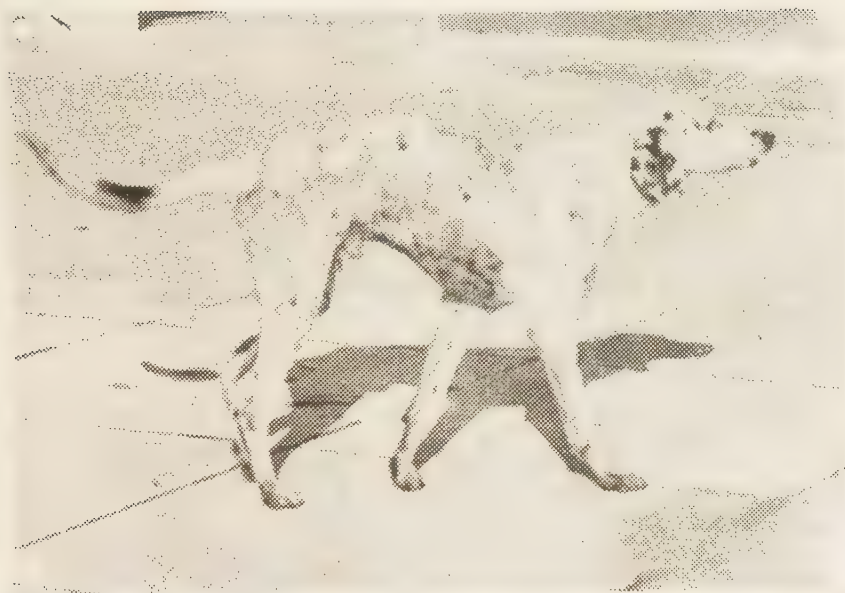
L'injection et l'ingestion de solutions glucosées à un chien dépancréaté, au jeûne hydrique et privé d'insuline depuis quelques jours ont pour effet d'augmenter les graisses neutres du foie. L'hormone pancréatique injectée après cette administration de glucides ne paraît pas modifier les lipides hépatiques chez l'animal ayant ainsi à sa disposition du glucose libre pour fabriquer du glycogène.

Le résultat de nos recherches pose inévitablement le problème de la transformation des lipides en glucides.

L'utilisation directe des lipides par le muscle n'ayant pu être démontrée d'une façon irréfutable beaucoup d'expérimentateurs ont essayé de prouver la glycogénèse à partir des lipides par l'étude du quotient respiratoire, du rapport dextrose azote = D/N, par la perfusion du foie et l'ingestion d'acides gras et de graisses. Le résultat de ces expériences a été de diviser les auteurs en partisans et adversaires de la transformation des lipides en glucides. Nous apportons dans ce débat de nouvelles présomptions mais non des preuves définitives en faveur de la possibilité d'une telle transformation.

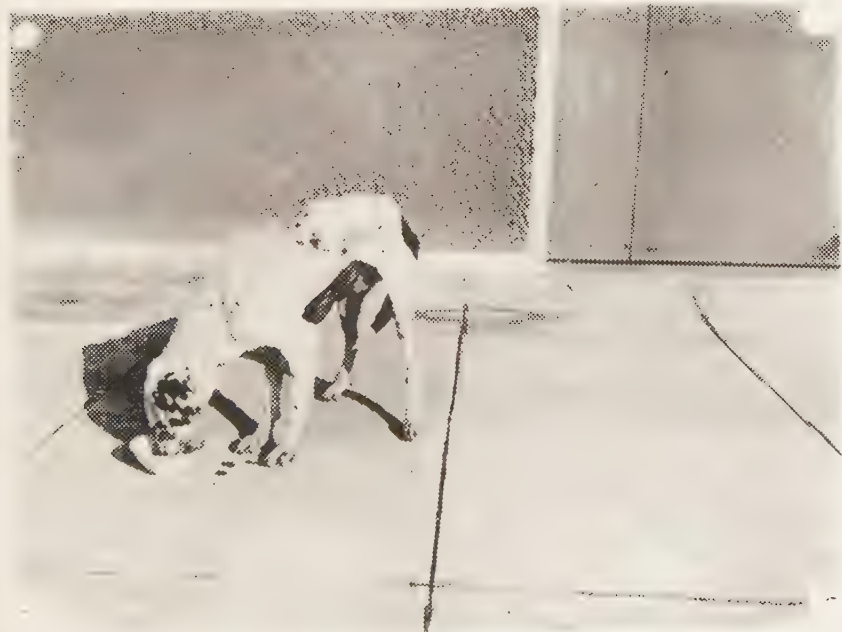
Ce travail paraît donc présenter un double intérêt ; d'une part il montre l'action de l'insuline sur les lipides hépatiques, et ensuite il apporte quelques arguments en faveur d'une transformation possible des lipides en glucides.

EXPÉRIENCE N° 60



Etat de l'animal dix-sept heures après la dépancréatation et le premier prélèvement, d'environ cinq grammes de foie

EXPERIENCE N° 60



Etat de l'animal entre le deuxième et le troisième prélèvement de foie

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ABRAMI, M^{me} BERTRAND FONTAINE, R. WALLICH, DIDIER HESSE et M^{me} LAURENT. — Action comparée de l'insuline sur le glycogène et sur les lipides du foie. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, t. **116**, p. 512-515.
- 2 — ARTOM. — Sur la teneur comparée en substances grasses et lipoides du foie de chiens normaux et dépancréatés. *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.* 1923, t. **5**, n° 10, p. 872-887.
- 3 — BALLANTYNE. Cité d'après J. LEWKOWITSCH. — Voir 44 bis.
- 4 — H. BEST et M. E. HUNSTMANN. — The effects of the components of lecithine upon deposition of fat in the liver — *J. of Physiol.*, 1932, t. **75**, p. 405-412.
- 5 — C. H. BEST et J. H. RIDOUT. — The effects of cholesterol and choline on deposition of liver fat — *J. Physiol.*, 1933, t. **78**, p. 415-418.
- 6 — C. H. BEST, G. C. FERGUSON et J. M. HERSHEY. — Choline and liver fat in diabetic dogs — *J. Physiol.*, 1933, t. **79**, p. 94-102.
- 7 — W. R. BLOOR — Effect of activity on the phospholipid and cholesterol content of muscle — *J. of Biol. Chem.*, 1937, t. **119**, p. 451-465.
- 8 — CAHN et J. HOUGET. — Le transport des lipides dans l'organisme animal *C. R. Ac. des Sciences*, 1935, t. **201**, p. 166.
- 9 — CANNON, MC. IVER et BLISS. — Studies on the conditions of activity in endocrin glands XIII. A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia — *Amer. J. Physiol.*, 1924, t. **69**, p. 46-66.

- 10 — F. CEDRANGOLO et R. CONTE-MAROTTA. — Aziona della colina sul metabolismo dei lipidi nel fegato — *Arch. d. Sc. Biol.*, 1936, t. **22**, 569-577.
- 11 — I. L. CHAIKOFF et A. KAPLAN. — The distribution of fat in the livers of depancreatized dogs maintained with insulin — *J. of Biol. Chem.*, 1937, t. **119**, p. 423-433.
- 12 — I. L. CHAIKOFF, G. E. GIBBS, F. G. HOLTON et F. L. REICHERT — The lipid metabolism of hypophysectomized dog and lipid and carbohydrate metabolism of the hypophysectomized dog — *Amer. Journ. of Physiol.* 1936, t. **116**, p. 543-550.
- 13 — I. L. CHAIKOFF. — Observation on the ketone body excretion ; the dextrose to nitrogen content of liver and muscles of fasted, depancreatized dogs — *J. Biol. Chem.*, 1927, t. **74**, p. 203.
- 14 — H. J. CHANNON, A. P. PLATT et J. A. B. SMITH — The dietary prevention of fatty livers. Two analogues of choline — *Biochem. J.*, 1937, t. **31**, p. 1736-1742.
- 15 — P. CRISTOL, L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES et P. MONNIER. — Méthode permettant d'étudier parallèlement les variations de la teneur en glycogène et en lipides du foie par de multiples prélèvements sur un même chien — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. **124**, p. 637-638.
- 16 — P. CRISTOL et P. MONNIER — Action de la lumière solaire sur l'indice d'iode des lipides totaux, des acides gras phosphatidiques, en solution chloroformique — *Soc. Chim. de France*. 1938, 5^{me} série, t. **5**, n° 4, p. 368-369.
- 17 — P. CRISTOL, L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES et P. MONNIER. —
 - a) Premiers résultats d'une étude parallèle de la teneur en lipides du foie chez un chien normal ou totalement dépancréaté. Influence de l'insuline sur le taux du glycogène hépatique et musculaire à l'état de jeûne — *Communication au onzième congrès de l'association des physiologistes, Paris, 7-9 Juin 1937, et Ann. Physiol. et Physicochim. Biol.*, 1937, t. **13**, n° 4, p. 997-1007.
 - b) Augmentation de la teneur en glycogène du foie chez le chien dépancréaté et chez le chien normal sous l'influence de l'insuline.

Communication au douzième congrès de l'association des physiologistes, Louvain 25-27 Avril 1938.

- c) Les modifications de la teneur en glycogène et en lipides du foie sous l'influence de l'insuline chez le chien dépancraté — XVI^e Congrès international de Physiologie de Zurich, août 1938.
- d) Action de l'insuline et du glycogène sur les lipides du foie chez le chien normal et totalement dépancraté -- *La Médecine*, Sept, 1938, p. 710-721.
- 18 — P. CRISTOL, E. HÉDON, A. LOUBATIÈRES et P. MONNIER — Enrichissement en glycogène et appauvrissement en lipides du foie chez le chien normal à jeun sous l'influence de doses d'insuline faibles et répétées — *C. R. Soc. Biol.* 1938, t. **127** p. 33-35.
- 19 — CRUTO — Sull azione della lecithina nel metabolismo dei grassi — *Rassegna cli., Ter. c. Sc. aff.*, 1928, t. **27**, p. 363-365.
- 20 — L. R. DRAGSTEDT, J. VAN PROHASKA et H. P. HARMS — Observations on a substance in pancreas (a fat metabolizing hormone) which permits survival and prevents liver changes in depancreatized dogs — *Amer. J. of Physiol.* 1936, t. **117**, p. 175-181.
- 21 — DIDIER-HESSÉ — Foie et insuline, recherches expérimentales sur les destinées du glycogène hépatique. Insuline et fonction lipogénique du foie. *Thèse de doctorat en médecine*, Paris 1936, n° 261, 59 pages.
- 22 — H. C. ECKSTEIN — Glycogen formation in the white rat after oral administration of propionic, butyric, valeric and caproic acids — *J. of Biol. Chem.*, 1933, t. **102**, p. 591-594.
- 23 — M. FLATTER — Etude d'une méthode de microdosage du phosphore lipoidique *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, t. **15**, n° 5, p. 607-622.
- 24 — E. G. FRY — The effect of adrenalectomy and thyroidectomy on ketonuria and liver fat content of the albinos rat following injections of anterior pituitary extracts — *Endocrinology*, 1937, t. **21**, p. 283-291.
- 25 — A. E. HANSEN, W. R. WILSON et H. H. WILLIAMS. — Serum lipid changes in relation to the intermediary metabolism of fat. — *J. of Biolog. Chem.*, 1936 t. **114**, p. 209-222.

- 26 — E. HÉDON. — La survie du chien totalement dépancréaté traité par l'insuline et les effets de l'interruption du traitement. — 2^e mémoire. *J. de Physiologie et de path. générale* 1930, t. **28**, n^o 1, p. 1-16.
- 27 — E. HÉDON. — Sur la technique d'extirpation du pancréas chez le chien. Critique des résultats. — *Arch. internat. de Physiol.*, 1911, vol. 10, fasc. 4, p. 350.
- 27 bis — E. HÉDON. Travaux du laboratoire de physiologie de Montpellier (Professeur E. HÉDON). — Octave Doin éditeur, Paris 1898, p. 121.
- 28 — L. HÉDON et A. LOUBATIÈRES. — Dosage du glycogène dans de petits fragments de foie excisés au bistouri électrique. Degré de précision de la technique. Répartition du glycogène dans le foie du chien. — *Bull. Soc. de Chim. Biol.* 1938, t. **20** n^o 7-8, p. 910-922.
- 29 — L. HÉDON. — Marmotte et pathogénie du diabète sucré. — *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 1929, fasc. 6., p. 249.
- 30 — L. HÉDON. — Tentative de démonstration « in vivo » de la glyconéogénie aux dépens de la graisse. *Abstracts of communications to the 13 th. International physiological congress (Boston)*, 1929, August 19-24.
- 31 — HERSHEY et J. M. SOSKIN. — Substitution of lecithin for raw pancreas in diet of the depancreatized dog. — *Amer. J. Physiol.* 1931, t. **98**, p. 74-85.
- 32 — HIMWICH et CASTLE. — The respiratory quotient of resting muscles. *Amer. J. Physiol.* 1926, t. **76**, p. 188.
- 33 — HIMWICH et ROSE. — The respiratory quotient of exercising muscles. *Amer. J. Physiol.* 1927, t. **81**, p. 487.
- 34 — J. HOUGUET. — Composition chimique du foie et du sang de chiens normaux. *Ann. de Physiol. et de Physicochimie Biol.*, 1933, t. **9**, fasc. 2, p. 245-276.
- 35 — HOUSSAY et BIASOTTI — Hypophyse, métabolisme hydrocarboné et diabète — *Endocrinology*, 1931. n^o 15.
- 36 — S. HOTTA — Einfluss von typische organverfettung hervorruhenden chemischen Giften auf die Zusammensetzung — *The Toho. Journ. of exp. med.*, 1933, t. **20** p. 213-228.

- 37 — H. JOST — Ueber die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat.
1. Ueber die phosphatide als Vorstufen der Fettoxydation —
Zeitsch. phys. Chem., 1931, t. **197**, p. 90.
- 38 — KAPLAN et CHAIKOFF — Liver lipids in completely depancrea-
tized dogs maintained with insulin — *J. Biol. Chem.*, 1935, t.
108, fasc. 1, p. 201-216.
- 39 — E. Mc. KAY — The influence of the pancreas extract « Fat meta-
bolizing hormone » upon fat disposition in the liver on a
low protein diet — *Amer. J. of Physiol.*, 1937, t. **114**, p. 783-
786.
- 40 — E. M. Mc. KAY et R. H. BARNES — Influence of adrenalecto-
my on the ketosis of fasting and the action of anterior
pituitary ketogenic principle — *Amer. J. of Physiol.*, 1937, t.
118, p. 190-196.
- 41 — G. LAFON — Recherches expérimentales sur le diabète et la
glycogénie — *Thèse de doctorat en médecine, Toulouse*, 1905-
1906, n° 680.
- 42 — G. LAFON — Sur la consommation des graisses dans l'orga-
nisme animal — *C. R. Ac. des Sciences*, 1913, t. **156**, p. 1242.
- 43 — P. LEMELAND — a) Recherches chimiques et physiologiques
sur les matières grasses et lipoides du sang — *Bull. Soc. de
Chim. Biol.*, 1921, t. **3**, n° 4, p. 134-169.
b) Recherches chimiques et physiologiques sur le dosage des
lipoides, II — Etude critique de la méthode de Kumagawa-
Suto — *Bull. Soc. de Chim. Biol.*, 1922, t. **4**, n° 6, p. 300-320.
c). Recherches sur le dosage des lipoides dans le sang et les
tissus : 3^e mémoire. A) Nouvelle méthode de dosage de
l'insaponifiable et les acides gras totaux. B) Observation
sur le dosage du phosphore lipoïdique dans les tissus —
Bull. Soc. de Chim. Biol. 1923, t. **5**, n° 2, p. 110-124.
- 44 — LEWIS et MAGENTA. — Sur les mécanismes de la récupération de
la glycémie après l'action de l'insuline — *C. R. Soc. Biol.*
1925, t. **92**, p. 821.
- 44 bis — J. LEWKOWITSCH. — Technique et analyse chimique des hui-
les, graisses et cires (traduit par Emile BONToux), 1906, t. I,
p. 347.

- 45 — A. L. LICHTMAN. — Fatty acids and glucose in the blood of depancreatized dogs — *J. of Biol. Chem.*, 1937, t. **120**, p. 1305-1307.
- 46 — LOEWY. — Absence de dégénérescence graisseuse du foie après dérivation du suc pancréatique par anastomose pancréatico-urétrale — *C. R. Soc Biol.* 1935, t. **118**, p. 1305-1307.
- 47 — U. LOMBROSO. — Sull'origine del grasso nelle fecchie dei cani spancreatizzati — *Arch. Scienze mediche*, 1904, t. 28, p. 359.
- 48 — U. LOMBROSO. — Série II, note IV. Action de l'insuline et de perfusats de pancréas in vivo et in vitro sur la lipodierèse du foie en autolyse aseptique de chiens dépancréatés. *Arch. intern. de Physiol.* 1924, fasc. 4, p. 321.
- 49 — U. LOMBROSO et G. MIRABILE — Influenza del l'eta sulla infiltrazione adiposa del fegato dei cani spancreatizzati — *Arch. di Fisiol.* 1923, t. **21**, p. 235.
- 50 — C. N. H. LONG et D. W. LUKENS. — Observations on a dog maintained for five weeks without adrenals or pancreas — *Proc. of the Soc. of exp. Biol. and Med.*, 1934, t. **32**, p. 292-394.
- 51 — A. LOUBATIÈRES. — Insuline et fonction glycogénique du foie, contribution à l'étude du mécanisme d'action de la sécrétion interne du pancréas *Thèse de doctorat en médecine Montpellier* 1938, n° 15, 100 pages.
- 52 — A. LOW et A. KROMA. — Inselorgan und Fettstoffwechsel der Leber, *Klin. Wochft.* 1932, t. **11**, p. 584-586.
- 53 — M. MACHEBŒUF — Recherches sur les composés phosphorés de sang normal — *Thèse de doctorat en médecine de Paris*, 1927, n° 120, 61 pages.
- 54 — F. MAIGNON — Du rôle des graisses dans la glycogénie chez les sujets sains et les sujets diabétiques — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, t. **64**, p. 671.
- 55 — A. MAYER, F. HAMON et L. CHEVILLARD — Etude des modifications du foie des souris blanches au cours du jeûne — La mobilisation des graisses et leur accumulation dans le foie au cours du jeûne des différentes espèces d'Homéothermes — *Ann. Physiol. et Physicochim. Biol.*, 1937, t. **12**, n° 3, p. 509-532 et p. 539-552.

- 55 bis — VON MERING et O. MINKOWSKI — Diabètes mellitus nach Pankreas exstirpation. *A. P. P.*, 1890, t. 26, p. 371.
- 56 — O. MEYERHOF — Chimie de la contraction musculaire (traduit et annoté par Genevois) — *Delmas (éditeur), Bordeaux*, 1932, 402 pages.
- 57 — O. MINKOWSKI — Untersuchungen über den Diabètes mellitus nach Exstirpation des Pankréas. *Arch. für exp. Path. und Pharmacol.* — 1893, t. **31**, p. 85.
- 58 — M. MIYASAKI — A contribution to the fat metabolism. 1. Experimental studies on the influence of hight fat diet upon the fat-carbohydrate metabolism — *J. of Bioch. (Japan)*, 1936, t. **24**, p. 407-422.
- 59 — P. MONNIER — Justification des méthodes de dosages des lipides totaux et de leurs constituants sur de minimas quantités de tissus — *C. R. Soc. de Biol.*, 1937, t. **124**, p. 1138.
- 60 — S. OCHOA — Ueber den Tätigkeitstoffwechsel Kohlenhydrat armer Kaltblütermuskeln — *Biochim. Zeitschr.*, 1930, t. 227, p. 116.
- 61 — Th. OESTREICHER — Der Stoffwechsel des isolierten Fettgewebes, IV. Fettgew besstoff wechsel, und Hormone — *Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 1936, t. **182** p. 589-616.
- 62 — Z. OSHIMA — Ueber den Fettstoffwechsel der Leber. 1. Mitt. Der Einfluss von Hormonen auf den Fettgehalt der Leber — *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1929, t. **69**, p. 694-706.
- 62 bis A. POLLAK — Transport et métabolisme des lipides dans le foie sous l'action de l'adrénaline — *C. R. Soc. Biol.* 1939, **130**, n° 2, p. 149-152.
- 63 — VAN PROHASKA, J. DRAGSTED et HARMS — The relation of pancreatic juice to the fatty infiltration and degeneration of the liver in the depancreatized dog — *Amer J. Physiol.*, 1936, t. **117**, p. 166-174.
- 64 — K. W. ROSENMUND et W. KUHNHENN. — Eine neue Methode zur Jodzählbestimmung in Fetten und Olen unter Verwendung von Pyridinsulfatdibromid. *Zeitschr. für Untersuch. der Nahrungs und Genussmittel*. 1923, t. **46** II, p. 154 159.
- 65 — D. SANTENOISE et M. VIDACOVITCH. — Ablation du pancréas et surcharge graisseuse du foie. *La Médecine* 18^e année, sept. 1937, p. 709-721.

- 66 — R. G. SINCLAIR. — Further evidence of the existence of metabolic and non metabolic phospholipids. *J. of Biol. Chem.* 1936, t. **114**, Pr. XCIV.
- 67 — H. SHOENFELD. — Antagonismus von Fett und Kohlehydrat in der Leber. *Monatschr. f. Kinderheilk.* 1937, t. **68**, p. 340-342.
- 68 — SOSKIN. — The influence of feeding either fat and lipase or lecithin on the sugar excretion of depancreatized dogs. *Bioch. Journ.* 1929, t. **23**, p. 1385.
- 69 — E. R. THEIS. — The lipid distribution in normal and abnormal liver tissues. III. The effects of disease upon the lipid distribution in human liver tissue, *J. of Biol. Chem.* 1929, t. **82**, p. 327-334.
- 70 — R. TAKANE. — Atmung und Kohlehydratumsatz tierischer Gewebe, *Bioch. Zeitschr.*, 1926, t. **174**, p. 403.
- 71 — V. VENDEG. — Das Schicksal des verschwundenen Zuckers bei der Insulinwirkung. *Pflügers Archiv. für die gesamte Physiologie*, 1936, t. **237** p. 683-698.
- 72 — VERKADE. — Récentes recherches sur le métabolisme des graisses. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1936, t. **18**, fasc. 6, p. 989-1013.
- 73 — YASUDA. — The determination of the iodine number of lipids. *Journ. of Biol., Chem.*, 1931, t. **94**, p. 401.
- 74 — F. G. YOUNG. — The influence of glycotopric pituitary extracts on liver glycogen. *J. of Physiol.* 1937, t. **90**, p. 20.
- 75 — ZUNZ et LA BARRE. — Action de la thyroxine et de la thyroglobuline sur l'adrénalino-sécrétion et l'insulino-sécrétion. *Arch. internat. Physiol.*, 1932, t. **35**, p. 286.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	11
Analyse des travaux antérieurs.....	14

CHAPITRE I

Dosage des lipides et de leurs constituants.....	27
I. Prélèvements.....	28
II. Influence de l'anesthésique.....	28
III. Technique des dosages.....	32
IV. Degré de précision des techniques employées..	39
V. Cause d'erreur introduite par l'emploi du bistouri électrique.....	41
VI. Répartition et variation des lipides et de leurs constituants dans les divers lobes hépatiques du chien.....	43
VII. Variations expérimentales des lipides totaux et de leurs constituants dans les divers lobes hépatiques du chien.....	45

CHAPITRE II

Etude des lipides hépatiques chez le chien normal.....	47
I. Composition du foie du chien normal.....	47
II. Action de l'insuline sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants chez le chien normal..	52

CHAPITRE III

	Pages
Les lipides hépatiques et leurs constituants chez le chien totalement dépancréaté.....	82
I. Traitement et état des animaux avant l'expérience.....	82
II. Composition du foie des chiens dépancrétés..	83
III. Action de l'insuline sur les lipides hépatiques et sur leurs constituants chez le chien totalement dépancréaté.....	89

CHAPITRE IV

Transformation des lipides en glucides.....	133
Résumé et conclusions générales.....	145
Bibliographie.....	149

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

Les Vitamines et les Trophophylactines

Vu et approuvé :
Montpellier, le 1^{er} Février 1939

*Le Doyen de la Faculté
des Sciences de Montpellier :*

Marcel GODECHOT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 2 Février 1939

*Le Recteur
de l'Académie :*

PARISELLE
